



TRASPLANTE INTESTINAL PEDIÁTRICO: MANEJO POSTOPERATORIO Y FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

PEDIATRIC INTESTINAL TRANSPLANT: POSTOPERATIVE MANAGEMENT AND IMMUNOSUPPRESSIVE AGENTS

REVISIÓN NARRATIVA TRABAJO FIN DE GRADO

Universidad Autónoma de Madrid
Grado de Enfermería

Autora: Leire Gómez Barrio
Tutora: Mercedes Salaices

Madrid, mayo de 2018.

RESUMEN

Introducción: desde finales de los años 60 del siglo XX es posible cubrir la función intestinal a través de la nutrición parenteral (NP). Debido a las complicaciones asociadas a este tipo de nutrición, en ocasiones se hace necesaria la realización del trasplante intestinal (TI). Las innovaciones técnicas, los nuevos protocolos de inmunosupresión y un mejor manejo postoperatorio han permitido que el TI sea una opción terapéutica viable. **Objetivo:** estudiar la literatura publicada sobre los protocolos actuales de inmunosupresión utilizados en el trasplante intestinal pediátrico. **Metodología:** se realizó una revisión narrativa utilizando las bases de datos PubMed, Cuiden y Cinhal, además de consultar libros de ciencias de la salud y diversas asociaciones y entidades públicas. Se establecieron los criterios de inclusión y exclusión. Se realizaron las búsquedas bibliográficas utilizando lenguaje libre y controlado, combinando los términos mediante operadores booleanos. **Resultados:** se seleccionaron 21 artículos cuyo contenido se expuso en base a varios apartados, que comprenden (1) terapia inmunosupresora, (2) protocolos, (3) monitorización del rechazo, (4) complicaciones por infección y (5) enfermedad linfoproliferativa. **Conclusiones:** el TI solo ha sido posible gracias a la introducción de fármacos inmunosupresores. La atención a este tipo de pacientes, es un reto, que abre puertas a nuevos campos de actuación para la enfermería y permite un mayor desarrollo de nuestra profesión. **Palabras clave:** inmunosupresión, trasplante intestinal, complicaciones, farmacología, pediatría.

ABSTRACT

Introduction: since the end of the years 60 of the twentieth century it is possible to cover the intestinal function through parenteral nutrition (NP). Due to the complications associated with this type of nutrition, it is sometimes necessary to carry out the intestinal transplant (TI). Technical innovations, new immunosuppression protocols, and improved postoperative management have allowed it to be a viable therapeutic option. **Objective:** to study the published literature on the current immunosuppression protocols used in pediatric intestinal transplantation. **Methodology:** a narrative review was carried out using the PubMed, Cuiden and Cinhal databases, in addition to consulting health Sciences books and various associations and public entities. Inclusion and exclusion criteria were established. Terms of free and controlled language were used for searches in combination with boolean operators. **Results:** 21 articles were chosen which content was detailed in four epigraphs comprising: (1) immunosuppressive therapy, (2) protocols, (3) Rejection monitoring, (4) Infection Complications and (5) Lymphoproliferative disease. **Conclusions:** TI alone has been made possible by the introduction of immunosuppressive drugs. The attention to this type of patients, is a challenge, that opens doors to new fields of action for the nursing and allows a further development of our profession. **Key words:** immunosuppression, intestinal transplantation, complications, pharmacology, pediatric.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mi tutora, Dña. Mercedes Salaices su paciencia y ayuda en la realización de este trabajo.

También a las enfermeras de la unidad de patología compleja del Hospital Universitario La Paz, por proporcionarme documentos para la realización de esta revisión narrativa y animarme a sacarla adelante.

Y por supuesto, a mi familia, que siempre está ahí y que también forma parte de este trabajo.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Fallo intestinal	1
1.2. Etiología del fallo intestinal	2
1.3. Tratamiento del fallo intestinal.....	3
1.4. Trasplante intestinal	4
1.5. Unidad de rehabilitación intestinal (URI)	10
1.6. Inmunología del trasplante	11
1.7. Fármacos inmunosupresores	14
2. JUSTIFICACIÓN	16
3. OBJETIVOS.....	17
4. METODOLOGÍA.....	17
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	20
5.1. Terapia inmunosupresora	21
5.2. Protocolos.....	26
5.3. Monitorización del rechazo	33
5.4. Complicaciones por infección	36
5.5. Enfermedad linfoproliferativa post trasplante por infección de virus Epstein Barr [PTLD]	38
6. CONCLUSIONES	39
7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	40
8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	41
9. BIBLIOGRAFÍA	42
10. ANEXOS	47

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- FI: Fallo Intestinal
- NP: Nutrición Parenteral
- TI: Trasplante Intestinal
- SIC: Síndrome de Intestino Corto
- NE: Nutrición Enteral
- HULP: Hospital Universitario La Paz
- ERN: European Reference Networks
- URI: Unidad de Rehabilitación Intestinal
- IRTA: Intestinal Rehabilitation and Transplant Association
- SI: Sistema Inmune
- ONT: Organización Nacional de Trasplantes
- PTLT: Enfermedad Linfoproliferativa Post Trasplante
- EBV: Virus del Epstein Barr
- GVHD: Enfermedad Huésped Contra Injerto
- CMV: Citomegalovirus

1. INTRODUCCIÓN

Los alimentos que ingerimos, una vez digeridos y absorbidos en el aparato digestivo, proporcionan el sustrato y la energía requeridos para cubrir nuestras funciones y actividades de la vida cotidiana; en el niño le permite además un crecimiento y un desarrollo adecuados. Cuando el aparato digestivo, durante un tiempo prolongado, es incapaz de cubrir estas funciones, se habla de fallo intestinal (FI). (1) Son muchas las causas que pueden conducir a un fallo intestinal y diversos sus efectos sobre otros órganos y sistemas. Hoy día, la ausencia de función intestinal no es incompatible con la vida. (2)

Desde finales de la década de los 60 del siglo XX, es posible cubrir total o parcialmente la función intestinal a través de la nutrición parenteral (NP). Sin embargo, este tipo de nutrición no está exenta de complicaciones, siendo los niños (especialmente los de menor edad), los más susceptibles a desarrollarlas. En ocasiones, estas complicaciones pueden llegar a ser peligrosas, en cuyo caso se hace necesaria la realización del **trasplante intestinal (TI)**. (1)

1.1. Fallo intestinal

El término “fallo intestinal”, inicialmente descrito por Fleming y Remington (3), se define como “el descenso de la cantidad de intestino funcionante, por debajo de la longitud necesaria para conseguir una absorción suficiente de líquidos y nutrientes, imprescindibles para mantener el funcionamiento normal del organismo”. También se podría definir como “la reducción de la función digestiva por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, de tal manera que se precisa suplementación intravenosa (sueros y/o nutrición parenteral) para mantener la salud y el crecimiento.” (3,4)

A pesar de que el fallo intestinal puede ser transitorio y fácilmente reversible (como ocurre en las gastroenteritis y en las diarreas infecciosas), el problema aparece cuando adquiere carácter prolongado o permanente. (3) Así, la Red Nacional Italiana de Fallo Intestinal Pediátrico lo define como “la necesidad de nutrición parenteral de al menos un 75% de las calorías durante no menos de 4 semanas o del 50% o más de las calorías durante no menos de tres meses”. Es importante señalar también, que un niño que se

está nutriendo exclusivamente por vía digestiva y que no se desarrolla adecuadamente es un niño que cumple criterio de FI. (1)

El fallo intestinal, funcionalmente se puede clasificar en tres tipos (5):

- **Tipo I:** es relativamente frecuente y autolimitado y se puede presentar tras un amplio abanico de cirugías abdominales u otras patologías que afectan a la correcta función gastrointestinal. Solo se precisarán sueros y/o nutrición parenteral (NP) durante cortos periodos de tiempo.
- **Tipo II:** es el menos frecuente pero el más grave que el tipo I e incluye complicaciones infecciosas, metabólicas y nutricionales que siguen a las resecciones quirúrgicas extensas. Se precisará NP durante semanas o meses.
- **Tipo III:** se trata del fallo intestinal crónico y, por su gravedad, precisa NP prolongada o permanente.

1.2. Etiología del fallo intestinal

La principal causa del FI es el síndrome de intestino corto (SIC), el cual puede ser congénito o adquirido y muchos de los casos ocurren cerca del nacimiento. La segunda causa más frecuente incluye los trastornos motores o de la motilidad intestinal, incluyendo, entre otras, la enfermedad de Hirshprung. La tercera causa son los trastornos congénitos del epitelio intestinal. Dichas causas se detallan a continuación en la tabla 1. (1,3)

Síndrome de intestino corto	Período neonatal: <ul style="list-style-type: none">- Gastrosquisis- Enterocolitis necrotizante- Atresia de intestino delgado- Vólvulo- Aganglionosis total
	Período postnatal: <ul style="list-style-type: none">- Enfermedad de Crohn

	<ul style="list-style-type: none"> - Trombosis mesentérica - Enteritis actínica - Tumores - Trauma
Trastornos de la motilidad	<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad de Hirschprung - Pseudoobstrucción intestinal crónica - Miopatía intestinal - Displasia neuronal intestinal - S. de megaquistes-microcolon-hipoperistalsis - Anormalidades en las células intersticiales de Cajal
Trastorno de la mucosa	<p>Anormalidades primarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - E. de los microvilli incluidos - Displasia epitelial primaria (E de Tufting) - Alteraciones congénitas de la glicosilación <p>Alteraciones inmunitarias:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inmunodeficiencias severas - Panhipogammaglobulinemia autoinmune - Enteropatía autoinmune asociada a neuropatía (AIE-75) - Síndrome de la diarrea intratable

Tabla 1. Etiología del fallo intestinal en pediatría (3)

1.3. Tratamiento del fallo intestinal

Las principales líneas de actuación frente a un fallo intestinal son las siguientes (1,5):

- **Soporte nutricional**, que incluye la NP y la nutrición enteral (NE), optimizando los aportes y la dieta.
- **Tratamiento farmacológico** cuyo objetivo es enlentecer el tránsito intestinal o combatir la hipersecreción gástrica, así como la utilización de péptidos y hormonas con efecto trófico sobre la mucosa intestinal.

Actualmente se ha empezado a usar en niños un análogo del GLP-2 (hormona que favorece la adaptación de la función intestinal).

- **Tratamiento y prevención de las complicaciones** del FI, entre otras, el desarrollo de daño hepático asociado.
- **Tratamiento quirúrgico**, incluye el TI o la reconstrucción autóloga de intestino, entre otras técnicas.

En el fracaso intestinal irreversible el trasplante puede constituir la única opción, estando entre sus indicaciones la presencia de complicaciones frecuentes e importantes debidas a la NP, las sepsis intercurrentes, o el agotamiento de los accesos venosos. (3)

1.4. Trasplante intestinal

Hasta hace tres décadas, el intestino delgado se consideraba un órgano prohibido para el trasplante; su alto contenido en tejido linfoide, la fuerte expresión de los antígenos de histocompatibilidad y la colonización de microorganismos hacían que el rechazo y las infecciones fueran la regla. Sin embargo, las innovaciones técnicas, los nuevos protocolos de inmunosupresión y un mejor manejo postoperatorio han mejorado significativamente la eficacia de este proceso, haciendo del TI, una opción terapéutica viable para aquellos pacientes con FI. (6)

Un “trasplante” consiste en trasladar un órgano, tejido o un conjunto de células de una persona (donante) a otra (receptor), o bien de una parte del cuerpo a otra en un mismo paciente; se trata de reemplazar algún órgano o tejido enfermo o lesionado y sustituirlo por uno sano, que funcione adecuadamente. (7,8)

Sin embargo, la evolución del TI no ha sido paralela a otros trasplantes de órganos debido a, como se menciona anteriormente, la alta carga antigénica que representa el aloinjerto intestinal. Las complicaciones más frecuentes del TI son de naturaleza inmunológica (principalmente el rechazo), e infecciosas, siendo las principales causas de mortalidad y morbilidad. (9)

El trasplante intestinal ha sido el último de los grandes trasplantes desarrollado a nivel internacional y también el último de entre los llegados a España. No obstante, los

primeros intentos datan de 1964 en Boston, cuando dos niños reciben parte del intestino de sus madres, sin éxito. Incluso en los años ochenta, con la ciclosporina, el TI sigue sin despegar y ha habido que esperar a la década de los noventa, con inmunosupresores más modernos y mejoras en la nutrición parenteral para que pueda hablarse de verdaderos programas de trasplante de intestino con cierto éxito. (7)

En España, la primera intervención se realizó en octubre de 1999 y fue efectuada conjuntamente en los hospitales La Paz (infantil) y Ramón y Cajal. Tan solo entre ocho y diez intervenciones al año se efectúan entre niños y adultos, bien aislados o en combinación con el hígado o multiviscerales. (7)

Los sucesivos refinamientos de las técnicas quirúrgicas, una mejor selección de los receptores, los progresos en el conocimiento y tratamiento de las complicaciones, la estandarización de los grados de rechazo y una mejor comprensión de ciertos aspectos de la inmunología del trasplante han permitido que el TI se considere como una opción terapéutica aceptada en el tratamiento del fallo intestinal permanente. (9)

El TI se practica bajo **3 modalidades técnicas** (2):

- **Trasplante de intestino delgado aislado.** Es el procedimiento más sencillo; se utiliza en enfermos con fallo intestinal no asociado a daño hepático o trastorno de motilidad gástrica. Incluye la totalidad del intestino delgado, con o sin colon o parte del mismo, aspecto que es controvertido. Según datos del Registro Internacional de TI, un 37% de los niños trasplantados recibieron un trasplante de intestino aislado, frente a un 55% en adultos.
- **Trasplante combinado de hígado e intestino.** Cuando el fallo intestinal ha producido daño hepático irreversible, casos de hipertensión portal, trombosis portomesentérica, isquemia intestinal por estados de hipercoagulabilidad. Según datos del Registro Internacional de TI, el trasplante hepatointestinal fue utilizado en el 50% de los niños frente a un 21% de los adultos. La técnica más utilizada de este tipo de trasplante es mediante el procedimiento “en bloque” que incluye con el injerto el complejo pancreático duodenal del donante.

-
- Trasplante multivisceral. Clásicamente incluye 3 ó más vísceras abdominales con el injerto, habitualmente estómago, duodeno, páncreas, hígado e intestino. Desde que se ha implantado la técnica del trasplante intestinal “en bloque”, el término se reserva para casos en los que se incluye el estómago o parte del estómago con el injerto. Indicada en fallo intestinal en los que el estómago y/o páncreas o ambos han de ser extirpados en el receptor, como casos de dismotilidad gástrica severa, pancreatitis o lesión pancreática.

1.4.1 Indicaciones de TI

De acuerdo al Grupo de Trabajo del Simposio Internacional de Trasplante Intestinal, celebrado en Bruselas en 2005, el TI estaría indicado en “aquellos enfermos con fallo intestinal irreversible en los que es previsible una mala evolución con nutrición parenteral” y se recomienda que sean referidos “inmediatamente” a centros de trasplante para ser evaluados como posibles candidatos, incluso en ausencia de complicaciones relacionadas con la administración de nutrición parenteral. (2)

Las principales indicaciones para la realización del TI se detallan a continuación (2):

- Que haya demostrado irreversibilidad del fallo intestinal
- Desarrollo de complicaciones graves relacionadas con la administración de NP:
 - Daño hepático irreversible relacionado con la administración de NP
 - Pérdida de accesos venosos profundos por trombosis
 - Sepsis graves relacionadas con el uso de catéteres venosos profundos
 - Fallo intestinal que habitualmente conduce a muerte precoz, a pesar de un soporte nutricional óptimo:
 - Casos de síndrome de intestino ultracorto, anastomosis duodeno cólicas, intestino no reconstruible, intestino delgado residual inferior a 10 cm en niños pequeños, o inferior a 30 cm en niños mayores, traumatismos intraabdominales que requieren resecciones intestinales casi totales, etc.

-
- Trastornos congénitos de la mucosa intestinal que cursan con diarrea intratable
 - Fallo intestinal asociado a morbilidad elevada y mala calidad de vida

1.4.2 Contraindicaciones del TI

Los criterios de exclusión no difieren de los habituales en otros trasplantes de órganos sólidos. (2)

- Criterios absolutos: déficit neurológico profundo o progresivo, enfermedad incorregible no gastrointestinal, sepsis activa, malignizaciones, problemas psicosociales severos e irresolubles
- Criterios relativos: inmunodeficiencia, drogodependencia, imposibilidad de asegurar accesos venosos profundos durante los 6 primeros meses siguientes al trasplante, neoplasias benignas de pronóstico poco claro

Los refinamientos de las técnicas originales, que incluyen reducciones de los injertos hepáticos y/o intestinales, la opción de injerto de donante vivo, etc. permiten cubrir las diferentes necesidades, así como incrementar la probabilidad de acceso al trasplante, especialmente en niños muy pequeños o de muy bajo peso candidatos a trasplante hepatointestinal.

La actividad de trasplante intestinal en España se muestra en las figuras 1, 2 y 3. Concretamente en el año 2016 se realizaron cuatro trasplantes de intestino y tres multiviscerales. (10) La evolución de este procedimiento es resultado de los nuevos avances en técnicas quirúrgicas, estrategias nuevas en inmunosupresión y una mejora en el manejo del postoperatorio. (11)

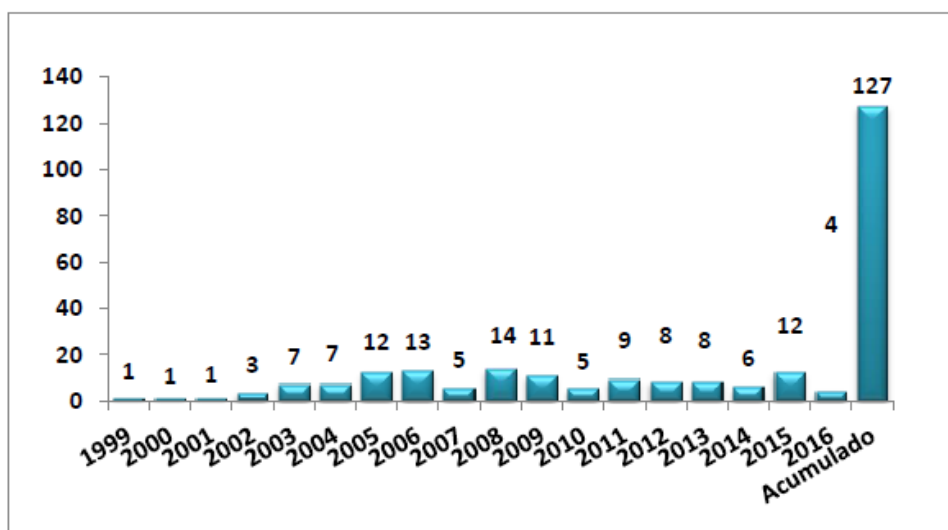


Figura 1. Actividad de trasplante de intestino delgado (número absoluto). España 1999-2016

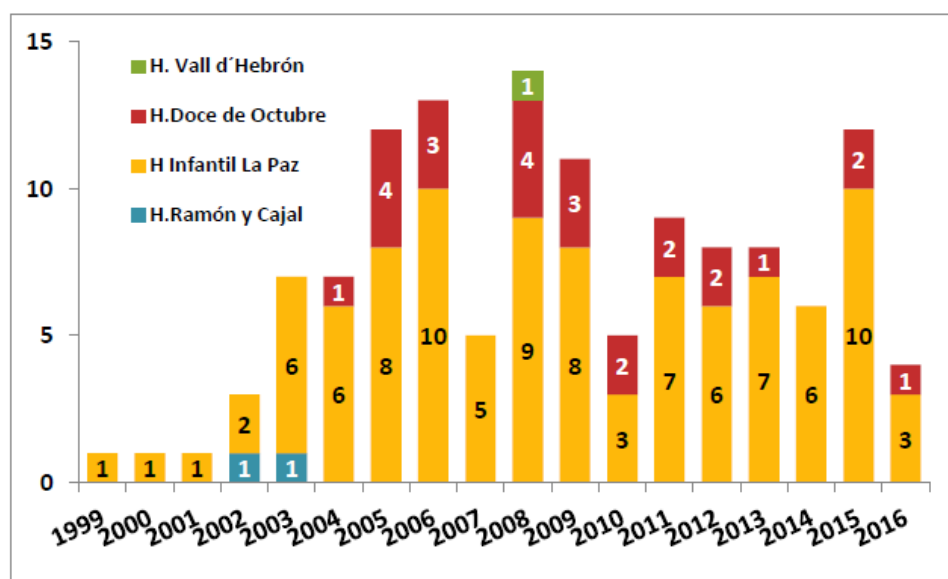


Figura 2. Actividad de trasplante de intestino delgado por hospitales (número absoluto). España 1999-2016

		99	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16	Total Acumulado
H. Ramón y Cajal	Int.A				1															1
	H - Int					1														1

H. Doce de Octubre	Int.A						1	4	2		3	2	1	2	2				1	18
	Int-R															1				1
	H - Int																			0
	MV								1		1	1	1					2		6

H Infantil La Paz	Int.A	1			1	1	2	3	6	1	2	4		2				2		25
	H - Int		1	1	1	4	4	4	1	1	2									19
	MV					1		1	3	2	4	4	3	5	6	7	4	8	3	51
	MV Mod.									1	1						2			4

H. Vall d'Hebrón	Int.A										1									1
	H - Int																			0

Figura 3. Actividad de trasplante de intestino 1999-2016

Dos de cada tres trasplantes intestinales en el mundo se han realizado en niños y la experiencia del Hospital Universitario La Paz (HULP) lo sitúa como el tercer hospital de Europa y décimo del mundo en actividad y con los mismos indicadores de calidad y supervivencia que los hospitales más cualificados. (12) En julio de 1997 el hospital fue autorizado para la práctica del TI [el primer trasplante se realizó 2 años después], siendo el primer hospital en nuestro país en obtener acreditación para este procedimiento. Desde el inicio, el programa se planteó como una Unidad de Rehabilitación Intestinal y, en el periodo de julio de 1997 a marzo 2007, han sido tratados 77 pacientes [42 niñas y 35 niños] con fallo intestinal prolongado. La media de trasplante a fecha de 2010 fue en torno a 6-10 trasplante por año en los últimos años. La supervivencia es superior al 80% en el primer año y disminuye al 60% a largo plazo, tras un seguimiento de 10 años. (13)

El HULP coordina “TransplantChild”, Red de Referencia Europea [ERN] de Trasplantes Infantiles, encabezando la única red europea de referencia coordinada por España. La ERN, es una de las 23 Redes Europeas de Referencia aprobadas por la Comisión Europea en cumplimiento de la Directiva de la UE sobre derechos de los pacientes en la asistencia transfronteriza. Está constituida por 18 hospitales de 11 países: Alemania, Bélgica, Francia, Gran Bretaña, Holanda, Italia, Lituania, Polonia, Portugal y Suecia, además de España. Es una red de colaboración e investigación que posibilitará un mejor conocimiento del trasplante pediátrico. (12)

Cuenta con equipos multidisciplinares, altamente especializados, en las distintas fases del proceso: pre/post trasplante y con aspectos relacionados con la cronicidad y la prevención de enfermedades asociadas al trasplante. Para ser incluido en el proyecto de ERN, el centro debe obtener el respaldo del organismo responsable de su gobierno, cumplir criterios de excelencia en áreas específicas y contar con un buen equipo de profesionales. (12)

1.5. Unidad de rehabilitación intestinal (URI)

Los programas de TI han evolucionado hacia la creación de **Unidades de Rehabilitación Intestinal**, que integra todas las modalidades de tratamiento de fallo intestinal [soporte nutricional, farmacoterapia y cirugía] en un equipo multidisciplinar.

Integran profesionales como gastroenterólogos, cirujanos con experiencia en reconstrucción autóloga del intestino y trasplante, dietistas, coordinadores, personal de enfermería especializada, psicólogos/psiquiatras, especialista en ostomías y cuidados de heridas y fístulas, asistentes sociales. (1,14)

Estas unidades optimizan los resultados, minimizan los costes del procedimiento, creando una mayor interacción entre las distintas modalidades de tratamiento, una mayor flexibilidad para cambios rápidos, comunicación más dinámica del paciente y sus familiares con los cuidadores, así como la continuidad percibida por el paciente en el tratamiento que recibe, por lo que la Administración ha de fomentar su desarrollo y control. (14)

Otras ventajas son la mayor posibilidad del enfermo y sus familiares para relacionarse con otros pacientes con problemas similares y permitir reunir un número suficiente de casos para el desarrollo de trabajos de experimentación clínica. (14)

El HULP cuenta con una URI, la única en España y es la unidad de referencia nacional para la atención de pacientes afectados por fracaso intestinal. La misión de las URI consiste en eliminar o disminuir la necesidad de NP de los pacientes con FI, mediante la aplicación de medidas dietéticas, médicas y quirúrgicas, mejorando la calidad de vida y longevidad del niño. (2,15)

Entre las tareas clínicas que asume la unidad destacan: la evaluación física, bioquímica y radiológica del enfermo, la educación e instrucción al paciente y su familia, donde la enfermera juega un importante papel, soporte nutricional, destete de la NP, tratamiento de las complicaciones de FI, así como las opciones farmacológicas de tratamiento. (2)

El paciente es atendido por un equipo de enfermería especializado en el manejo del fallo intestinal y por un equipo médico y quirúrgico con el apoyo de psicólogos, terapeutas ocupacionales y trabajadores sociales. (15)

En esta unidad se han evaluado a más de 160 pacientes como potenciales candidatos al trasplante intestinal, de los que el 85% fueron remitidos de otros hospitales (80% nacionales, 5% extranjeros).

El primer trasplante de intestino (15) se realizó en octubre de 1999 a un niño de tres años de edad. Desde entonces, se han realizado 89 trasplantes de ellos, 24 de intestino aislado, 22 de hígado-intestino y 43 multiviscerales con una supervivencia superior al 75% al año del trasplante.

En la actualidad se estudian **modificaciones en los protocolos de inmunosupresión** para disminuir en riesgo de rechazo sin incrementar otras complicaciones del tipo “enfermedad de injerto contra huésped”, citopenias autoinmunes y síndromes linfoproliferativos y se investiga la utilidad de las células madre mesenquimales en laprevención y tratamiento del rechazo. (15)

La importancia del tratamiento coordinado del FI dentro de las URI fue internacionalmente reconocida en 2015 con ocasión del 14º Simposio Internacional de trasplante intestinal en el que la Sociedad de Trasplante Intestinal pasó a denominarse “Intestinal Rehabilitation and Transplant Association” (IRTA). (2)

1.6. Inmunología del trasplante (16)

La respuesta inmune es un conjunto de mecanismos que pone en marcha el sistema inmunológico (S.I.) cuando aparece un cuerpo extraño. Abarca moléculas, células, tejidos y órganos que se encargan de la defensa del organismo frente a agentes extraños.

Hay 3 áreas donde el sistema inmune actúa de forma perjudicial: hipersensibilidad (respuesta exagerada del S.I.), autoinmunidad (el S.I. reconoce células o antígenos propios y reacciona frente a ellos) y el trasplante de tejidos/órganos.

Un trasplante o injerto es un tipo de tratamiento donde se transfieren células, tejidos u órganos de un individuo donante a otro receptor o huésped. En un alotrasplante, donante y receptor son individuos de la misma especie, pero genéticamente distintos.

El rechazo del injerto muestra 2 aspectos de la inmunología adaptativa:

- Memoria: se rechaza con más rapidez el segundo injerto de un mismo donante al poseer previamente anticuerpos (anti HLA) frente al injerto previamente rechazado.
- Especificidad: rechazo específico de receptor y donante, al existir diferencias entre los antígenos de histocompatibilidad (HLA) principales o secundarios. Los antígenos leucocitarios humanos, conocidos como HLA, codificados por el complejo mayor de histocompatibilidad, son los antígenos extraños más importantes en los trasplantes y especialmente responsables en el rechazo agudo. Se analizan en el cribado previo al trasplante, al igual que los antígenos del sistema sanguíneo ABO.

La inmunología adaptativa se desarrolla cuando existe una exposición a antígenos extraños. Se desarrolla de forma lenta y específica, a través de linfocitos T y B principalmente, y liberando moléculas específicas. Tiene lugar en 4 fases:

- Reconocimiento del antígeno extraño por parte de S.I. adaptativo
- Activación: expansión de clones y diferenciación de linfocitos T y B
- Fase efectora: de eliminación de antígenos extraños; implica anticuerpos y linfocitos efectores
- Contención: tras la eliminación del patógeno o los antígenos extraños, la mayor parte de los linfocitos sufren apoptosis y solo sobreviven unos pocos linfocitos memoria que estarán disponibles en caso de producirse una 2ª invasión del agente extraño.

Según el momento en que se produce el rechazo, puede ser:

- Hiperagudo: aparece en las primeras 48h tras el trasplante, debido a la presencia en el receptor de anticuerpos preformados naturales, fijadores de complemento, contra antígenos del injerto
- Acelerado: aparece en los primeros días tras el trasplante, debido al rápido desarrollo de anticuerpos no fijadores de complemento, contra antígenos del injerto
- Agudo: aparece en los 6 días y 3 meses posteriores al trasplante y se debe a una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T
- Crónico: aparece en meses a años después del trasplante, debido a causas inmunológicas y también vasculares, farmacológicas, metabólicas, entre otras.

Existen diversos métodos para evitar el rechazo. El 1º, la prevención, que consiste en buscar la mayor histocompatibilidad posible entre donante y receptor (maximizando el nº de moléculas HLA idénticas). El 2º, consiste en la aplicación de fármacos inmunosupresores tras el trasplante, para impedir, en la medida de lo posible, la activación del S.I.

El principio del rechazo es la presencia de un antígeno extraño en las células del tejido injertado. La principal excepción es la “reacción injerto contra huésped”: las células inmunocompetentes trasplantadas pueden atacar tejidos del receptor y éste no es capaz de eliminarlas debido a las posibles diferencias genéticas, entre ellos, a que el receptor está inmunodeprimido. Esta enfermedad se puede prevenir eliminando células T maduras del tejido trasplantado y administrar fármacos inmunosupresores.

La capacidad para aceptar injertos entre individuos alogénicos se considera el criterio más estricto de tolerancia inmunológica al tejido alogénico. Depende que el receptor comparta los genes de histocompatibilidad del donante. Es un proceso activo, no una mera ausencia de respuesta, dotado de especificidad y memoria. Es un fenómeno inverso a la inmunidad y puede dar lugar a que se retarde o sea menos eficaz la respuesta secundaria al antígeno.

1.7. Fármacos inmunosupresores

Uno de los aspectos en los que más se ha avanzado en la realización de trasplantes es en el control del sistema inmunitario mediante los fármacos inmunosupresores, que inhiben su respuesta y permiten una calidad de vida satisfactoria. (16) Estos fármacos se utilizan también en los trasplantes como profilaxis de rechazo. (17)

En una primera fase, denominada terapia de inducción, se administran dosis elevadas de los fármacos. Esta terapia tiene como objetivo mejorar la efectividad de la inmunosupresión a través de la reducción del rechazo agudo, permitiendo una reducción de alguno de los fármacos inmunosupresores. (17)

Una vez que se consigue la estabilidad del paciente, las dosis de los fármacos tienden a disminuir (terapia de mantenimiento). (17)

En ocasiones, ocurre que el tratamiento no es efectivo y se presenta el rechazo del órgano trasplantado, lo que requiere una modificación del tratamiento inmunosupresor. (17). Para una mayor eficacia, se asocian dos o tres inmunosupresores para así conseguir un efecto sinérgico de los distintos mecanismos de acción de los fármacos.

Las nuevas estrategias van dirigidas a reducir los problemas de tolerancia; el tratamiento inmunosupresor sigue teniendo problemas importantes que requieren la monitorización de fármacos en sangre para ajustar la posología y a conocer las posibles interacciones, con consecuencias serias en estos pacientes.

Los fármacos inmunosupresores y su mecanismo de acción se exponen en la Tabla 2. (17)

<u>Mecanismo de acción</u>	<u>Fármacos inmunosupresores</u>
Modifican la expresión de citoquinas:	<u>Corticoides</u> : prednisona, metilprednisona. Inhiben la producción de IL-1 por macrófagos y de IL-2 por linfocitos T activados.
Interfieren en la división celular.	<u>Antimetabolitos</u> : azatioprina (antagoniza el metabolismo de las purinas e inhibe la síntesis de ADN, ARN y proteínas) y micofenolato (inhibe la síntesis de purina y la proliferación de linfocitos T y B activados).
Bloquean los procesos de transcripción de los linfocitos T.	<u>Inhibidores de la calcineurina</u> : ciclosporina y tacrolimus. La calcineurina interfiere con la síntesis de varias linfocinas como IL-2, que desempeña un papel importante en la proliferación y activación de los linfocitos T. Estos fármacos junto con sirolimus se detallan en el Anexo 1.
Inhiben la proliferación de los linfocitos y su respuesta a citoquinas.	<u>Rapamicinas</u> : sirolimus y everolimus. Se unen a la inmunofilina FK-PB, pero este complejo se une a la m TOR en lugar de a la calcineurina.
Reconocen y bloquean a un mediador específico que participa en la activación del sistema inmune.	<u>Anticuerpos monoclonales</u> : basiliximab y daclizumab. Bloquean la subunidad alfa del receptor de IL-2 (antígeno CD25): su principal indicación es la profilaxis de rechazo agudo junto con ciclosporina y corticoides. <u>Anticuerpos policlonales</u> : globulina antitimocítica.

Tabla 2. Mecanismo de acción de los inmunosupresores Fuente: elaboración propia

2. JUSTIFICACIÓN

A pesar de la importancia del personal de enfermería en el manejo postoperatorio de un trasplante pediátrico, no existe apenas información dirigida a estos profesionales, y el TI se considera, en todas sus fases, un procedimiento mayoritariamente médico. Sin embargo, para un buen manejo y cuidado de este tipo de pacientes, es necesario un equipo multidisciplinar, donde la enfermera adquiere gran relevancia.

La función del enfermero en una unidad de trasplante intestinal es fundamentalmente la de promover mayor adhesión al tratamiento por parte del receptor, además de la orientación educacional de enfermería y el acompañamiento en las complicaciones, especialmente rechazos e infecciones. Por ello, es necesario que el profesional esté debidamente informado y sepa de las técnicas y rutinas adecuadas para el tratamiento, atendiendo al perfecto restablecimiento del paciente pediátrico sometido a un trasplante intestinal. (18)

Para un cuidado adecuado del paciente pediátrico recién trasplantado de intestino, se hace imprescindible el conocimiento de este procedimiento, así como de sus principales complicaciones del postoperatorio (inmediato y tardío), además de su tratamiento.

El personal de enfermería constituye un eje esencial en todas las fases de un trasplante y depende en gran parte de estos profesionales, el éxito del tratamiento y la recuperación del paciente. (19) Es indudable que la colaboración multidisciplinar de los distintos profesionales a lo largo de todo el proceso del TI es fundamental. Esto implica la participación activa y continua de los cuidados enfermeros sobre una base de conocimientos y experiencias para la innovación y la investigación, y por tanto, una búsqueda de mejores alternativas para el cuidado del paciente pediátrico trasplantado. (20).

En base a lo expuesto anteriormente, se hace imprescindible el conocimiento del uso y manejo de los fármacos inmunosupresores que se administran tras la realización de un TI, ya que, sin una buena formación, difícilmente podríamos hacer asistencia de calidad y transmitir la enseñanza en el manejo farmacológico. (21)

3. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo es el estudio y análisis de la literatura publicada acerca del manejo postoperatorio tras el trasplante intestinal en pediatría enfocado principalmente a la farmacología inmunosupresora.

Se definen como objetivos específicos:

- Actualizar los conocimientos acerca del TI pediátrico
- Describir las características de los principales fármacos inmunosupresores utilizados en TI pediátrico.

4. METODOLOGÍA

Con el fin de alcanzar los objetivos expuestos anteriormente y con el propósito de registrar y sintetizar el conocimiento actual sobre el tema propuesto, se realiza una revisión narrativa enfocada a obtener información sobre el manejo postoperatorio en el trasplante intestinal pediátrico, así como los principales fármacos inmunosupresores usados en este ámbito.

En el presente trabajo se ha llevado a cabo una revisión exhaustiva de diferentes publicaciones para la obtención de la información, entre otras, artículos de revistas científicas, libros de ciencias de la salud, así como una búsqueda de información en diversas asociaciones y entidades públicas, como la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), Pediamecum o el HULP, de los cuales se obtuvieron varios artículos utilizados para la presente revisión.

En primer lugar, se definieron las palabras clave necesarias para realizar las búsquedas bibliográficas: inmunosupresión (“immunosuppressant”), drogas inmunosupresoras (immunosuppressive drugs), trasplante intestinal (“intestinal transplant”), pediatría (“pediatric”) y complicaciones postrasplante (“complications post transplant”). Dichos términos fueron traducidos del lenguaje libre al lenguaje controlado a través del MeSH. Además, se diseñaron las estrategias de búsqueda de acuerdo a las palabras clave propuestas anteriormente y utilizando los operadores booleanos AND y OR.

Las búsquedas bibliográficas fueron llevadas a cabo las siguientes bases de datos de ciencias de la salud: Pubmed, Cuiden y Cinhal.

En Pubmed, realizando búsquedas informales, se observó que la fecha con mayores publicaciones sobre el objeto de estudio era el año 2005, de manera que las búsquedas fueron limitadas desde esa fecha hasta la actualidad. Asimismo, se limitó la edad en gran parte de las búsquedas, desde el nacimiento hasta los 18 años y a los idiomas inglés y español.

Los documentos que se obtuvieron de dichas bases fueron seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Documentos en lengua castellana y/o inglesa.
- Documentos referentes a equipos sanitarios, sin necesidad de especificar la presencia de personal de enfermería.
- Textos que hagan alusión al tratamiento del trasplante intestinal pediátrico.
- Textos que hagan referencia al tratamiento inmunosupresor postrasplante.

Criterios de exclusión:

- Textos que traten otro tipo de trasplantes de órganos sólidos.
- Artículos que hagan referencia a aspectos de la inmunología y no al tratamiento inmunosupresor en sí.
- Artículos que traten de trasplante intestinal en el adulto.
- Artículos anteriores publicados en fecha anterior al año 2005.

A continuación, se detallan las diferentes estrategias de búsqueda utilizadas en las bases de datos, así como los artículos encontrados y seleccionados para la revisión narrativa.

BASE DE DATOS	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	ARTÍCULOS ENCONTRADOS	ARTÍCULOS SELECCIONADOS
PUBMED	<p>Búsqueda n°1: (Immunosuppressionagent/ pharmacology) AND Intestinal transplant</p> <p>Búsqueda n°2: (complications post- transplant AND pediatric) AND intestinal transplant</p> <p>Búsqueda n°3: (immunosuppressive drugs) AND intestinal transplant. <u>FILTROS</u>: birth-18 years. 2005-2018.</p> <p>Búsqueda n°4: ((immunosuppressant AND intestinal transplant) AND children) AND ("2005"[Date - MeSH] : "2018"[Date - MeSH])</p>	<p>23</p> <p>99</p> <p>16</p> <p>151</p>	<p>2</p> <p>4</p> <p>1</p> <p>13</p>
CUIDEN	<p>Búsqueda n°1: ("trasplante") AND (("intestinal") AND ("pediátrico"))</p> <p>Búsqueda n°2: "Inmunosupresores".</p>	<p>0</p> <p>36</p>	<p>0</p> <p>1</p>
CINAHL	<p>Búsqueda n°1: Intestinal transplant AND (pediatricnursing).</p> <p>Búsqueda n°2: intestinal transplant AND (pediatrics or children)</p>	<p>2</p> <p>19</p>	<p>0</p> <p>1</p>
HULP	Documentos proporcionados por la unidad de patología compleja de pediatría. (P1)		5

Fuente: elaboración propia

El resumen de los artículos incluidos en los resultados y discusión de la revisión narrativa se encuentran incluidos en el Anexo 3.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El trasplante intestinal solo fue posible cuando se introdujo la inmunosupresión específica de linfocitos, que previniera la potente respuesta aloimmune por rechazo severo o la enfermedad huésped-injerto. (22)

La ciclosporina como tratamiento inmunosupresor en la década de los 80, permitió el incremento del número de trasplantes y el éxito de esta práctica, aunque no fue el primero de los fármacos usados. A partir de entonces la inmunosupresión se basó en la utilización de una combinación de fármacos, ciclosporina, corticoides y azatioprina. Posteriormente se han ido introduciendo nuevos fármacos que han abierto nuevas posibilidades de tratamiento. (23)

Una nueva era empezó con la introducción de tacrolimus en 1989 por Starzl, lo que permitió un mejor control del rechazo agudo y resultó en la primera serie clínica exitosa con el trasplante intestinal después de 1990. (24,25). Con el uso de tacrolimus, un inmunosupresor más potente que la ciclosporina, el TI ha llegado a ser una realidad. (26)

En la evolución de los protocolos no sólo aparece reflejado el desarrollo de los fármacos inmunosupresores y su disponibilidad, sino también un mejor conocimiento de la inmunología del trasplante intestinal. (26)

Los inmunosupresores utilizados en el trasplante intestinal siguieron estrategias similares al “ensayo y error” incorporados en estudios con otros trasplantes de órganos e incluían azatioprina/esteroides, así como ciclosporina/esteroides. Estos protocolos se usan generalmente en un entorno de depleción de linfocitos en las terapias de inducción. (25)

Nuevos inmunosupresores potentes como el sirolimus permitieron nuevas mejoras en la supervivencia de los pacientes y tejidos. Sin embargo, el trasplante intestinal es todavía

un procedimiento en desarrollo comparado con otros tipos de trasplantes de órganos. (24)

En relación a los cuidados de un paciente con T.I. en el postoperatorio inmediato, se encuentran los cuidados propios del paciente [monitorizado, portador de vías invasivas, inmovilizado, etc.], cuidados de la herida quirúrgica, así como el manejo y control de todos los fármacos y soluciones. (27)

Sin embargo, las diferencias biológicas y fisiológicas en niños y adultos, juegan un papel importante en la optimización de la terapia inmunosupresora. Se han documentado diferencias en todas las fases de la farmacocinética: absorción, distribución, metabolismo y eliminación que han servido de base para elaborar protocolos de inmunosupresión que incluyen recomendaciones específicas según la edad del paciente. (28)

5.1. Terapia inmunosupresora

La mayoría de los fármacos inmunosupresores interfieren con los linfocitos T, que son células centrales en la regulación de la respuesta inmunitaria a través de diferentes mecanismos de acción. (23,29) La terapia inmunosupresora si bien mejora la supervivencia a corto plazo frente al rechazo, a largo plazo está asociado a efectos tóxicos del fármaco, infecciones y tumores. (29)

Las pautas disponibles son empíricas; la piedra angular de la inmunosupresión para reducir el riesgo de rechazo en el trasplante intestinal, ha sido el empleo de tacrolimus como inmunosupresor de base, asociado o no a esteroides, azatioprina o micofenolato de mofetilo. Como terapia de mantenimiento a largo plazo, se emplea el sirolimus y azatioprina, micofenolato de mofetil. (9,13,29)

La inducción de la inmunosupresión es una práctica habitual, y su objetivo es producir una depleción de linfocitos nativos que facilite una modificación de la población linfocitaria del receptor (inmunosupresión tolerogénica). (9) Los fármacos empleados son: daclizumab, basiliximab, globulina antitimocitoa alentuzumab. (9,13)

5.1.1 Tacrolimus (30)

El tacrolimus es un compuesto macrólido altamente lipofílico, insoluble en agua, pero altamente soluble en solventes orgánicos y además posee una intensa actividad inmunosupresora.

Su principal indicación como inmunosupresor de base, es la prevención y tratamiento de rechazo de órganos sólidos. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la activación de los linfocitos T al unirse a una proteína fijadora de FK 12.

La población pediátrica presenta numerosas diferencias fisiológicas con respecto al adulto, relacionadas con la composición corporal (relación agua/grasa), proteínas plasmáticas y actividad metabólica, lo que afecta a la farmacocinética del tacrolimus. De hecho, algunos estudios (30) afirman que los niños requieren de dosis hasta cinco veces más altas para alcanzar concentraciones similares a las de los adultos.

Los efectos adversos y la toxicidad del tacrolimus generalmente mejoran cuando se disminuye la dosis. Cuando estos efectos adversos comprometen a la rehabilitación del paciente pediátrico, como es en el caso de un paciente pediátrico con Diabetes Mellitus, se recomienda un cambio a otro esquema de inmunosupresión (por ejemplo, la ciclosporina).

Por otro lado, el tacrolimus ha sido asociado a alergias. Un mecanismo propuesto es el aumento de la permeabilidad intestinal al afectar la función mitocondrial en las células epiteliales intestinales, permitiendo el paso de moléculas alergénicas que desencadenan una respuesta inmunológica. (31)

Este fármaco también afecta la respuesta inflamatoria Th1 creando un desbalance entre las cascadas inflamatorias Th1 y Th2, lo que predispone a alergias. Además, en los pacientes con trasplante intestinales puede haber una transferencia de alergias del donante al recipiente a través de los linfocitos recibidos a través del intestino delgado. (31)

5.1.2 Sirolimus

Sirolimus es una lactona macrocíclica [antiparasitario] producido por la cepa de *Streptomyces higroscopicus*, inicialmente llamada rapamicina, pues fue encontrado en el suelo de la isla de Rapa Nui [Isla de Pascua] en 1969. Este agente ha demostrado su seguridad y eficacia en niños, inicialmente usado en terapia de rescate y posteriormente en el mantenimiento de la inmunosupresión. (32)

Fue aprobado en 1999 como agente inmunosupresor en trasplantes y su uso en pediatría se extendió con posterioridad. (33)

Con respecto a su mecanismo de acción, aún no bien entendido, consta como agente inmunosupresor y de acción antiproliferativa.

Sirolimus se une a una proteína intracelular [FRBP12] y este complejo bloquea la activación de una kinasa específica de ciclo celular, mTOR. La inactivación de TOR produce un bloqueo en la progresión del ciclo celular, más concretamente en el paso de fase G1 a S, parando la progresión de la activación del ciclo celular de células T. (33) También inhibe una proteína kinasa que disminuye la actividad fibroblástica e interfiere en la curación de la herida y los tejidos, incrementando las complicaciones en el periodo del peritrasplante. Por ello, se recomienda retrasar la introducción de este agente después del periodo perioperativo.

La farmacocinética del fármaco es significativamente diferente en niños, comparado con adultos: la vida media es más corta a causa de un metabolismo más rápido. Por ello, es necesario monitorizar los niveles plasmáticos del fármaco para individualizar el tratamiento.

Su uso en pediatría combinado con inhibidores de la calcineurina o como monoterapia, ha demostrado que reduce el rechazo al injerto y aumenta el nivel de vida. Otros programas inicialmente incluyen sirolimus con globulina anti timocitos o basiliximab como inducción tras trasplante de intestino corto y mantenimiento posterior con tacrolimus y prednisona, con buenos resultados. Sin embargo, se requiere estudios a mayor escala [en relación al número de pacientes] para demostrar su eficacia como tratamiento de primera línea.

Sirolimus es una terapia de rescate segura cuando tacrolimus no es bien tolerada proporcionando profilaxis frente a rechazo y sin los riesgos de hipertensión, disminución de la función renal y neuro/nefro toxicidad asociado a tacrolimus. La función renal y los desórdenes hematológicos parecen mejorar después de la conversión a sirolimus. Se recalca, por tanto, la importancia de individualizar la terapia de inmunosupresión. (33)

La experiencia con sirolimus en trasplante órgano sólido [riñón, hígado, intestino] se encuadra en 2 categorías principales (33):

Como **agente de rescate**: para mejorar la toxicidad producida por inhibidores de calcineurina o como terapia para tratar el rechazo agudo o crónico. Tal es el caso del uso de sirolimus en la enfermedad linfoproliferativa post trasplante [PTLD], para limitar el crecimiento del linfoma de células B al causar apoptosis [muerte celular programada] y como agente inmunosupresor que previene el rechazo agudo en pacientes con riesgo a desarrollar PTLD asociado a EBV [virus Epstein Bar]

En un estudio realizado en quince pacientes pediátricos con TI, se observa que sufren efectos secundarios nefrotóxicos por el uso de inhibidores de calcineurina, de manera que el sirolimus permite disminuir la dosis de tacrolimus aproximadamente al 50%.

Como **agente inmunosupresor primario**, siendo el objetivo eliminar el uso de esteroides (32):

- Para reducir episodios de rechazo y mejorar supervivencia, dados en conjunción con inhibidores de calcineurina.
- Como sustitutivo de inhibidores de calcineurina para reducir sus efectos secundarios.

Otro estudio (34) sobre el sirolimus, muestra una reducción de los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva) y mejora la anemia. En la mayoría de los niños la respuesta clínica en el sirolimus ocurre a las dos semanas de iniciado el tratamiento. Se observa que ninguno de estos niños requiere un esteroide adicional durante el tratamiento con sirolimus.

Al añadir sirolimus al tratamiento con el agente inmunosupresor primario tacrolimus se observa que: 1) disminuye el rechazo agudo y mejora la supervivencia. En este estudio, la incidencia de rechazo probado por biopsia en los primeros 30 días fue de 73,7% en un grupo de niños no tratados con sirolimus, y 16,7 en el otro grupo, tratado con sirolimus. 2) La incidencia a rechazo severo y moderado fue más alto en pacientes no tratados con sirolimus. (32)

Se describe a continuación un estudio retrospectivo (33) en el cual se usa sirolimus como terapia de 2ª línea en 5 niños [3 niños y 2 niñas de 3 años de media] con efectos adversos a tacrolimus [tratamiento de 13 meses tras el trasplante]: con disminución de la función renal y fallo renal y PTLN [enfermedad linfoproliferativa post trasplante] y GVHD [enfermedad huésped- injerto]

Se administra tacrolimus como tratamiento discontinuo, 13 meses después del trasplante multivisceral [2 pacientes] y de intestino-hígado [3 pacientes].

-Inicialmente se administra:

- Tacrolimus oral 0,2-0,3 mg/Kg/día, durante 2 días y se ajusta los niveles en sangre a 15-20ng/mL durante 1 mes, 12-15 ng/mL entre el primero y tercer mes y 8-12 ng/mL tras el tercer mes.
- Metilprednisolona: 10 mg/Kg/día, el día 0 del posoperatorio para alcanzar 0,5mg/Kg/día al 8º mes.
- La inmunosupresión fue suplementada con régimen de inducción con timoglobulina: 5 mg/Kg en 2 dosis, los días 0 y 1.

Protocolo libre de esteroides en un paciente, con basiliximab: 12mg/m² días 0, 4, 8 después del trasplante, en los cuatro pacientes restantes.

-Indicación de conversión (por aparición de efectos 2º a tacrolimus), por anemia hemolítica refractaria en 4 pacientes, uno con síndrome de Guillain Barre y Evans [trombopenia y anemia], referidos a tacrolimus o enteritis por citomegalovirus. Se diagnostica insuficiencia renal en un paciente con neutropenia incierta, requiriendo diariamente factor estimulante de colonias. Dos pacientes sufrieron al menos un

episodio de rechazo agudo durante el primer mes, que fue resuelto con esteroides, un paciente con PTLD que fue tratado de amigdalectomía y con rituximab y GVHD resistente a esteroide.

Se observa que los efectos secundarios a tacrolimus desaparecieron en varios meses después de la introducción y reemplazamiento con sirolimus. Rituximab y otros inmunosupresores tales como alefacept y alemtuzumab fueron usados para el tratamiento en pacientes con anemia hemolítica relacionada con GVHD.

Entre los efectos adversos de sirolimus, a concentraciones mayores de 15 ng/mL en sangre, incluyen principalmente la trombocitopenia y la hiperlipidemia [hipercolesterolemia en un 46-80% e hipergliceridemia en un 43-78%, durante seis meses después del trasplante] mientras que concentraciones de sirolimus menores de 6 ng/mL en sangre está asociado a un aumento en la incidencia de rechazo agudo. (32)

5.2. Protocolos

Según las fuentes consultadas y los estudios realizados por diferentes autores, se seleccionan **2 protocolos de inmunosupresión basados en la experiencia con los fármacos.**

5.2.1 Protocolo 1 (29)

El uso de este protocolo requiere una considerable flexibilidad en el manejo de los fármacos inmunosupresores, ajustando la dosis en las diferentes etapas para evitar, por un lado, el rechazo y por otro los efectos adversos de la toxicidad de estos fármacos.

Se realiza en el “Children’s Hospital of Pittsburgh” un estudio retrospectivo entre marzo 2002 y noviembre 2003, de 36 pacientes entre cinco meses y veinte años, 61% niños, 39% niñas. Con respecto al donante, se caracteriza por ser: no-vivo, ABO idéntico, sin selección por HLA [14% de los pacientes dieron pruebas cruzadas +]

A doce de los niños les realizan TI aislado, doce trasplantes combinado hígado-intestino-páncreas, trasplante multivisceral a seis, un combinado intestino-páncreas y un multivisceral modificado [intestino entero sin hígado]

Se administra:

- *rTAG [Ig antitimocitos de conejo, Thymoglobulin[®]] 2-3 mg/Kg justo antes del TI [reduce la inmunidad celular antes de la exposición al antígeno del donante, depleción de linfocitos] y 2-3 mg/Kg post trasplante [total 5 mg/Kg].*
- *Tacrolimus 2 dosis diarias después de la reperusión del injerto, con reducción de la dosis o frecuencia 3 meses después. Una dosis de 0,1mg/kg cada 12h. Los niveles en sangre a las 12h, de 10-15 ng/mL, se alcanzan en torno al tercer día y se mantiene durante 3 meses después del trasplante. El uso de sirolimus o azatioprina se empleó en pacientes con complicaciones a tacrolimus.*
- *Prednisona, para tratar el rechazo.*
- *Inmunoprofilaxis frente a infecciones por citomegalovirus: ganciclovir.v. [hiperinmunoglobulina] durante 2 semanas después del trasplante [monitorizando la carga viral y la antigenemia frente al virus Epstein Barr].*

Tras este esquema de administración farmacológica, se diagnostica el rechazo, mediante biopsias y estudio histológico, 2 veces por semana las primeras 2 semanas 1 vez por semana en las siguientes 2 semanas y 1 vez al mes en 2 meses. Después del tercer mes, por indicación clínica.

Los episodios de rechazo agudo fueron tratados con dexametasona un tratamiento de 6 días [1º infusión de 2mg/kg, 2º día 1mg/kg y entre 3-6 día se reduce a 0.6, 0.4 y 0.2 mg/kg]. En rechazo resistente a esteroides o rechazo severo fueron tratados con terapia de anticuerpos anti-linfocitos [OKT3 o rATG: Ig anti-timocitos]. Se monitorizan los niveles de tacrolimus en estos casos de rechazo para asegurar niveles de ≥ 15 ng/kg hasta que el episodio se resuelve.

La supervivencia a los 8 meses fue del 100% y entre 1-2 años del 94%. Con un 44% de incidencia de rechazo agudo en el primer mes, de los 34 supervivientes:

- 16 estuvieron con monoterapia con tacrolimus [14] o sirolimus [2].
- 15 recibieron tacrolimus y bajas dosis de prednisona.

- 1 con tacrolimus y sirolimus.
- 1 con tacrolimus y azatioprina.
- 1 con tacrolimus, sirolimus y prednisona.

La morbilidad incluye fallo renal [6%] e hipertensión [61%]. Infecciones bacterianas y fúngicas, en un 61% [se explica por portar un injerto intestinal que está contaminado y por la necesidad de mantener un catéter venoso por el periodo de un año].

Las principales infecciones por virus: Epstein Barr y citomegalovirus ocurrieron en un 33% y 8%, respectivamente.

La presencia de quimerismo, por presencia de leucocitos del donante, se asocia con manifestaciones clínicas de enfermedad huésped contra injerto. Estos síntomas pudieron ser controlados con esteroides y/o reduciendo la dosis de tacrolimus.

La depleción de linfocitos en el peritrasplante permite mejorar significativamente la supervivencia en niños con TI. Se requiere aún experiencias a más largo plazo, así como estudios de rechazo tardío o crónico.

5.2.2 Protocolo 2 (13)

En un estudio retrospectivo realizado en el HULP, se analiza la epidemiología, situación previa, técnica quirúrgica, inmunosupresión, resultados, supervivencia y calidad de vida de niños con TI desde 1997 a 2009.

52 niños con TI [20 intestino aislado, 20 hepatointestinal, 12 multivisceral], de los cuales 46 tienen una edad media entre 7 meses y 19 años. 31 niños con intestino corto, 8 con dismotilidad, 5 con diarrea intratable y 2 con misceláneos.

Protocolo de inmunosupresión

PERIODO	PACIENTES	INDUCCIÓN	INMUNOSUPRESOR
Octubre 1999- Septiembre 2001	3	<i>Basiliximab¹</i> <i>Azatioprina³</i>	<i>Tacrolimus vo o iv²</i> <i>Corticoides⁴</i>
Octubre 2001-	1	<i>Basiliximab</i>	<i>Tacrolimus vo²</i>

Abril 2002		<i>Sirolimus</i> ⁵	<i>Corticoides</i> ⁴
Marzo 2002-	10	<i>Basiliximab</i>	<i>Tacrolimus vo</i> ²
Abril 2004		<i>Azatioprina</i> ³	<i>Corticoides</i> ⁴
Mayo 2004-	10	<i>Timoglobulina</i>	<i>Tacrolimus vo</i> ²
Enero 2006			
Febrero 2006-	28	<i>Basiliximab</i>	<i>Tacrolimus vo</i> ²
Mayo 2009			<i>Corticoides</i> ⁴

¹*Basiliximab como inductor de inmunosupresor en el día 0 y 4.*

²*Tacrolimus: dosis inicial de 0,2-0,3 mg/Kg/día repartido en dos dosis [9 y 21 h].*

³*Azatioprina durante los 3 primeros meses.*

⁴*6-metil prednisolona: dosis inicial intraoperatoria: bolo 10 mg/Kg iv [en 20 min].*

Día 1: 10mg/Kg/día; Día 2: 5mg/Kg/día; Día 3: 4mg/Kg/día; Día 4: 3mg/Kg/día; Día 5-30: 2mg/Kg/día.

2º-3º mes: 1,5 mg/Kg/día; 4º-5º mes: 1mg/Kg/día; 6º mes: 0,75mg/Kg/día; 8º mes en adelante: 0,5mg/Kg/día.

⁵*Sirolimus: sustituyendo a la azatioprina junto al basiliximab.*

Una vez realizado el trasplante se revisan las complicaciones en el postoperatorio inmediato y a largo plazo, el tipo de inmunosupresión recibida y el protocolo de manejo intraoperatorio y posoperatorio inmediato en Cuidados Intensivos Pediátricos.

Se estudia la incidencia de complicaciones inmunológicas: rechazo, enfermedad injerto contra huésped, síndromes linfoproliferativos o citopenias autoinmunes.

Se estudia la incidencia de complicaciones infecciosas, víricas y bacterianas y se analiza la evolución a largo plazo y la frecuencia de ingresos.

Todos recibieron tacrolimus y corticoides y 5 requirieron conversión a sirolimus posteriormente. 6 fallecieron al primer mes por sepsis/fallo multiorgánico [mala situación basal], 13 fallecieron tardíamente, 20 con rechazo agudo, 3 con rechazo crónico, 8 con síndrome linfoproliferativo [fallecieron 6], 5 con EICH [fallecieron 3].

La supervivencia tras 5 años es de 65,2% [51,7% el injerto].

Todos los pacientes recibieron tacrolimus, inhibidor de la calcineurina, como inmunosupresor de base, a las 24h del trasplante, en la mayoría de los casos asociado a una pauta decreciente de corticoides y mantenida finalmente a una dosis de 0,5mg/Kg/día.

En el momento del desclampaje y reperusión del injerto en quirófano, recibieron, la mayoría de los pacientes un bolo de 6 metil-prednisolona o Urbasón® [10mg/Kg], además de un tratamiento inmunosupresor, que variando según la época del trasplante fue: basiliximab, azatioprina, sirolimus, timoglobulina.

En 5 casos fue necesaria una conversión de tacrolimus por otro inmunosupresor, sirolimus, debido a la nefropatía encontrada como efecto adverso y en 4 pacientes por citopenia de origen autoinmune. Sirolimus o Rapamune® mejoró la función renal y solucionó, en algunos casos, el proceso hemolítico.

Otros inmunosupresores fueron Rituximab® o anti-CD20 en casos de citopenias autoinmunes. En algunos casos de enfermedad de injerto contra huésped se emplearon con más o menos éxito Infliximab® o anti TNF, Alefacept®, MofetilMicofenolato o CellCept® Tacrolimus tópico, Alemtuzumab o Campath®, Basiliximab o Simulect®, modificando la pauta por aparición de efectos secundarios intolerables.

- **Retrasplante:** 5 niños fueron retrasplantados en un rango entre 3-15 meses de seguimiento por rechazo crónico o agudo exfoliativo. La quinta paciente que había recibido un injerto hepatointestinal en bloque, fue retrasplantada 4 meses después por rechazo crónico con la misma modalidad de trasplante, pero falleció tras 5 meses por una enfermedad injerto contra huésped.

-
- Complicaciones inmunológicas: la incidencia de este tipo de complicaciones fue del 65% de los 46 niños trasplantados. Se incluyen: rechazo, síndrome linfoproliferativo o enfermedad injerto contra huésped [30 pacientes].

19 niños presentaron al menos un episodio de rechazo agudo entre los días 3-98; el rechazo se trató con corticoides como tratamiento de elección, siendo eficaces en la mayoría de los casos. 20 niños eran EBV+ antes del trasplante y 7 presentaron una primoinfección por VEB en el posoperatorio en un rango de 14 días y 2,5 años tras el trasplante.

- Seguimiento a largo plazo:

De los 27 pacientes trasplantados [59%] y tras seguimiento de un rango de 10-68 meses, 26 presentan una evolución favorable y realizan vida normal. 23 con autonomía digestiva, 4 requieren un suplemento parenteral: 2 fueron trasplantados en los últimos 6 meses y presentan algunos episodios de deshidratación.

El 70% ya tiene cerrada la ileostomía.

La edad media de los pacientes trasplantados vivos es de 4 y 16 años. La frecuencia de ingresos hospitalarios disminuye con la edad y es menor de 1 al año. Los de menor edad ingresan con mayor frecuencia por cuadros virales.

Los pacientes acuden a revisión de forma periódica a Consultas Externas cada 3-6 meses una vez superado el año del trasplante. Se realizan mediciones de los niveles del inmunosupresor que reciben, se comprueba el desarrollo pondoestatural, así como la situación digestiva y se abordan los problemas desde un punto de vista multidisciplinar.

- Análisis de supervivencia:

La supervivencia global fue de 60%: 83% para trasplante de intestino aislado, 39% hepatointestinal y 59% multivisceral.

La supervivencia tras 5 años es del 65,2% [51,7% la del injerto]. Desde 2006-2008, la supervivencia a los 6 meses del paciente/injerto fue de 88,7/ 84,1%, al año 81,2/81,2% y a los 3 años 81,2/71,1%.

5.2.3 Protocolo actual del HULP

Actualmente el HULP cuenta con un protocolo de actuación en el postoperatorio inmediato, incluyendo órdenes de tratamiento al ingreso en Cuidados Intensivos Pediátricos (CIP).

La pauta administrada consta de lo siguiente:

A. Antiinfecciosos

- **Vancomicina:** 10 mg/kg/dosis cada 6 horas IV. Si alergia, teicoplanina a 10 mg/kg/dosis cada 12 horas 3 dosis y posteriormente cada 24 horas IV.
- **Aztreonam:** 10 mg/kg/dosis cada 6 horas IV.
- **Metronidazol:** 8 mg/kg/dosis cada 6 horas IV.
- **Ambisome:** 3-5 mg/kg/dosis cada 24 horas IV.
- **Ganciclovir:** si plaquetas > 50.000 y leucocitos > 1000). 10 mg/kg/día cada 12 horas IV diluido en SSF ó SG 5% (Máx 10mg/ml) en 1 hora. Después ajustar dosis a aclaramiento de creatinina.

B. Inmunosupresores

- **Tacrolimus:** 0,10-0.15 mg/Kg/dosis cada 12 horas a las 9h y las 21h por sonda nasogástrica.
- **Metilprednisolona:** 10 mg/Kg/día el primer día cada 8 horas IV (3 dosis) a las 8 horas de la dosis intratrasplante.
- **Basiliximab (SIMULECT):** 12 mg/m² una dosis (días 1, 4, valorar el día 30)

C. Otros fármacos, como por ejemplo la ranitidina, así como pautas de fluidoterapia y hemoderivados.

Los días posteriores al trasplante se administra:

- **Tacrolimus:** en general, su manejo será en función de los niveles sanguíneos diarios, que se deben mantener entre 15 y 20 ng/mL.
- **Metilprednisolona:** su dosis se va disminuyendo a partir del segundo día y el segundo y tercer mes se mantiene a 1.5 mg/kg/día.
- **Basiliximab:** SIMULECT. Se repetirá la dosis el día 1, 4,8 y 30 postrasplante.
- **Vancomicina:** valorar retirarla 4º día junto al aztreonam.
- **Ganciclovir:** si no se inició y las cifras de leucos y plaquetas lo permiten, hacerlo al tercer día a 10 mg/kg/día cada 12 horas. Se ajustará a la función renal según aclaramiento de creatinina.
- **Cotrimoxazol:** 5 mg/kg/día cada 24 horas VO desde el día 21 postrasplante.
- **Descontaminación intestinal:** iniciada cuando desaparece el íleo paralítico.
 - **Nistatina:** 25.000 U/kg/dosis cada 6 horas VO.
 - **Tobramicina:** 2.5 mg/kg/dosis cada 6 horas VO.
- **Valorar profilaxis de trombosis con heparina**
- **Alimentación parenteral** desde el 2º día con glucosa, lípidos y proteínas hasta 2 mg/kg.

Tanto el anterior estudio, como el protocolo actual, ambos en el HULP, utilizan tacrolimus como inmunosupresor de base.

5.3. Monitorización del rechazo

5.3.1 Rechazo celular agudo

El rechazo es la complicación más frecuente del TI [históricamente entre un 80-90% (25), altamente inmunogénico, y la primera causa de pérdida de injerto. Histológicamente, el rechazo agudo se caracteriza por el infiltrado de linfocitos activados en la lámina propia, la lesión del epitelio de las criptas y la apoptosis; se clasifica en leve, moderado y grave. (11)

El rechazo crónico es una entidad emergente, conforme se incrementa la experiencia con el TI y se caracteriza por la pérdida de criptas y vellosidades, la presencia de infiltrado, predominantemente plasmocitario y ulceraciones. (11)

La evaluación de la mucosa intestinal mediante biopsia por endoscopia [a intervalos regulares y a demanda, cuando la situación clínica lo requiera] junto con su confirmación histológica, permite detectar, evaluar y tratar el rechazo. (22)

Los episodios de rechazo se tratan con metilprednisolona, y en ausencia de respuesta, las opciones son anticuerpos monoclonales anti-CD3 [OKT-3], micofenolato de mofetilo o rapamicina. Como alternativa, el uso de Campath 1H o de timoglobulina, así como anticuerpos monoclonales antifactor de necrosis tumoral alfa [infliximab]. (11)

5.3.2 Un estudio de rechazo mediado por anticuerpos

El rechazo mediado por anticuerpos es un factor de riesgo para la pérdida de injerto tras trasplante intestinal. (35)

Los anticuerpos específicos de donante (DSA), constituyen un factor de riesgo a corto-largo plazo de rechazo en TI en aloinjertos y está asociado a rechazo celular e implicado en la patogénesis del rechazo crónicos. (22)

La detección de anticuerpos anti HLA y su asociación con el rechazo está documentada en TI y se espera anterior a un rechazo celular severo. (36)

Los niños parecen tener mayor riesgo de desarrollar rechazo mediado por anticuerpos, tras trasplante de órgano sólido, y con títulos mayores de anticuerpos, comparado con adultos. (35)

El rechazo celular agudo y el rechazo mediado por anticuerpos anti HLA de donante, es difícil de diferenciar, siendo necesaria en ambos casos aumentar la inmunosupresión que hace a los pacientes extremadamente vulnerables a infecciones oportunistas. (36)

Se requiere investigar en grupos mayores antes y después del trasplante. (35)

El protocolo de inmunosupresión incluye esteroides y tacrolimus. La inducción se realiza con basiliximab.

- Tratamiento de rechazo celular agudo:
 - Alta dosis de metilprednisolona [25mg/Kg 3 días, disminuyendo gradualmente 1 semana hasta niveles que el paciente debería tener en un postrasplante.
 - Tacrolimus entre 12-15 ng/mL.
- Tratamiento de pacientes con Igs i.v. y sospecha de rechazo por biopsia:
 - Plasmaféresis 3-5 sesiones.
 - Ig i.v. 0.5mg/kg/día durante 4 días, 3 veces, 3 semanas.
- Terapia de rescate cuando no responden al tratamiento de primera línea:
 - Igs antitimocito [ATG] 1-1.5 mg/kg, 5-10 días, dependiendo del conteo de linfocitos.
 - Rituximab 375mg/m², 1-4 dosis.
 - Infliximab 5-10 mg/kg, al menos 3 dosis.
 - Eculizimub 5 mg/kg, 2-5 dosis o bortezomib, 2 dosis.

En USA, la supervivencia al año mejoró de un 53,2% en 1997 a 78,4% en 2011. A los 5 años, el rango de supervivencia se incrementó de 31,5% en 1997 a 58,1% en 2011, siendo este tratamiento una buena opción para el fallo intestinal terminal. (36)

5.4. Complicaciones por infección

La infección es la segunda complicación más frecuente tras el rechazo, y la principal causa de muerte. Las causas incluyen: la necesidad de accesos venosos profundos, la sepsis de origen intraperitoneal y las infecciones de origen intraluminal por incremento de la permeabilidad de la mucosa intestinal. (11)

Son más frecuentes en el TI que en otros trasplantes, al precisar una mayor inmunosupresión basal, le expone a un mayor riesgo de infección. (37)

Uno de los riesgos asociados al trasplante es el rechazo; aunque el órgano donante y el receptor sean compatibles, existe la posibilidad de que los antígenos de las células del órgano trasplantado sean reconocidos por el sistema inmune como extraños y los ataquen en consecuencia. Para disminuir este riesgo, se usan los fármacos inmunosupresores, los cuales debilitan el sistema inmune de la persona, haciéndola más propensa a infecciones. Por tanto, es responsabilidad del personal de enfermería la detección del riesgo de infección.

Un aspecto a tener en cuenta en el trasplante multivisceral, es la eliminación habitual del bazo para aumentar el espacio disponible para el injerto multivisceral. Sin embargo, extirpar el bazo trae como consecuencia un aumento de riesgo de sepsis, especialmente al ser niños tratados con inmunosupresores. (37)

Mantener el bazo nativo en el niño que va a recibir un trasplante intestinal es una alternativa que evita el riesgo adicional de infección y los efectos secundarios de llevar un bazo alogénico. (37)

La bacteremia permanece como el tipo más común de infecciones en niños; un 69% en el primer año del posoperatorio, con un 1,4- 1,7 episodios por paciente y año. (22)

La infección por citomegalovirus (CMV) se controla con la monitorización de la antigenemia y el tratamiento preventivo con ganciclovir y gammaglobulina hiperinmune. Las infecciones por adenovirus son responsables de muchos casos de diarrea. (11)

Según el “Registro Internacional de TI”, un 20% presentan infección por CMV, que disminuye tras monitorización viral, estrategias inmunosupresoras y tratamientos adecuados. Los factores de riesgo como el rechazo, la necesidad de esteroides o OKT3, asociado con el desarrollo/recurrencia de la enfermedad por CMV, fue parecida a otros trasplantes de órgano sólido. (22)

Ganciclovir intravenoso solo o en combinación con hiperIg específica – anti CMV, ha dado como resultado, la cura en el 90% de los niños con enfermedad por CMV. (22)

Casos aislados de CMV diseminados en el recipiente intestinal se correlaciona con casos de resistencia a ganciclovir, y CMV-IVIG [Ig intravenosa-CMV] y Foscarnet [valganciclovir] proporciona una solución eventual en estos casos. (22)

Los Adenovirus son virus ADN ubicuos, transmitidos desde el donante o adquiridos desde su comunidad, que permanecen latentes en tejido linfóide permitiendo su transmisión y posible reactivación tras el trasplante o durante periodos de inmunosupresión aumentada. Representa un 83% de los casos de TI infectados. (22)

La monitorización, una reducción de la inmunosupresión y agentes antivirales como el ciclofovir, con algunas experiencias, u otros agentes antivirales que están actualmente en estudio son fundamentales para tratar las complicaciones del TI por infección. (22)

La vacunación y evaluación de la serología, para ver si tienen anticuerpos frente a las enfermedades prevenibles según calendario de vacunación [VHB, DTaP, VZV, triple vírica] antes del trasplante y durante 1-5 años después, es fundamental en estos pacientes inmunocomprometidos. Existen evidencias que la inmunidad post vacunal después de un T.I. disminuye, por lo que es importante evaluar la serología pre y post trasplante. (38)

Las complicaciones severas, incluso la muerte, se han descrito en niños con T.I. que contrajeron enfermedades prevenibles por vacunas. Ej.: infección de varicela post trasplante seguido de rechazo agudo, con relación de probabilidad entre ambos episodios. Más aún, aunque reciban la vacunación completa según calendario de vacunación, algunos niños no desarrollan anticuerpos, como ej.: debido a enfermedad hepática asociada a fracaso intestinal, que compromete la inmunidad. (38)

Entre los factores que influyen en la evaluación serológica post TI: vacunación pre TI y nº de dosis, niveles y tipo de tratamiento inmunosupresor post trasplante. De ahí la importancia de monitorizar regularmente la inmunidad [determinación de anticuerpos], para determinar la administración de vacunación de refuerzo o inmunoprofilaxis pasiva. Es importante además tener en cuenta que estos estudios de determinación de vacunas pre trasplante fueron incompletos [excepto DTaP-IPV y VHB] y la población de estudio es heterogénea.

Una de las complicaciones potenciales del plan de cuidados enfermero es “Riesgo de infección”, que se define como “estado en el que una persona está en riesgo de ser invadido por microorganismo patógenos u oportunistas procedentes de fuentes endógenas o exógenas”. (39) Entre los factores de riesgo se encuentran ciertas patologías, cirugía, trasplantes de órganos o los fármacos (inmunosupresores). Tras la revisión bibliográfica realizada la autora considera de gran relevancia que los profesionales de enfermería estén bien informados y actualizados para, identificar precozmente los casos en los que exista riesgo de infección y actuar lo más rápido posible para evitar o prevenir en la medida de lo posible que aparezca la infección.

5.5. Enfermedad linfoproliferativa post trasplante por infección de virus Epstein Barr [PTLD]

PTLD es la complicación más frecuente de malignización después de un trasplante de órgano sólido en niños; incluye un grupo heterogéneo de enfermedades linfoides con un amplio espectro en manifestaciones clínicas y patológicas. Aproximadamente **un 80% de los casos PTLD, está relacionado** con un herpesvirus que infecta a la población de linfocitos B, **el virus de Epstein Barr**. (40)

Pacientes con altos niveles de virus EB en sangre periférica son candidatos a tratamiento preferente con ganciclovir, CMV-IVIG y reducción en inmunosupresión. (25)

El uso de Rituximab como anticuerpo humanizado quimérico contra el antígeno linfocito B [CD 20] en combinación con reducción de la inmunosupresión, así como

una vigilancia del tratamiento, se requiere con una media de tiempo de 7 meses. La terapia con células T citotóxicas también promete buenos resultados. (25)

Un estudio retrospectivo entre octubre de 1999 y julio de 2011 muestra pacientes con TI pediátrico [23 trasplante intestino aislado, 20 trasplante intestino-hígado y 20 con trasplante multivisceral], los cuales fueron repartidos en 3 categorías según tratamiento inmunosupresor:

- I.- 43 pacientes recibieron basiliximab, tacrolimus y esteroides
- II.- 11 pacientes con timoglobulina y tacrolimus
- III.- 9 pacientes con alemtuzumab y tacrolimus

Todos los casos fueron biopsiados y se realizó una evaluación histopatológica.

La incidencia de PTLD fue de 14,2% [9/63], **no encontrándose asociación en estos estudios previos con el tratamiento inmunosupresor o el tipo de trasplante.** (40)

Las recomendaciones al alta tras un trasplante intestinal pediátrico se encuentran en el Anexo 3.

6. CONCLUSIONES

- El TI solo ha sido posible gracias a la introducción de fármacos inmunosupresores.
- En un principio, la ciclosporina permitió el incremento del número de trasplantes. Posteriormente se fueron introduciendo nuevos fármacos, que han abierto nuevas posibilidades de tratamiento (tacrolimus, sirolimus).
- La terapia inmunosupresora, aunque mejora la supervivencia a corto plazo frente al rechazo, a largo plazo está asociado a toxicidad y tumores.
- Los protocolos actuales utilizan tacrolimus como inmunosupresor de base.
- Las complicaciones más frecuentes son el rechazo y la infección.

-
- El/la enfermero/a debe aumentar su participación en los equipos de la salud encargados de los pacientes pediátricos con TI, debido a la cercanía que tiene con el paciente, ya que a través de ésta puede reconocer las necesidades particulares del paciente y su familia. Debe adoptar un papel principal en generar posibles alertas y comunicar al resto de profesionales sanitarios del equipo, los efectos que están teniendo los tratamientos o terapias aplicadas al paciente.
 - Tras tomar contacto con este tipo de trasplante, la experiencia profesional se enriquece. Los niños con TI, son pacientes que han recorrido el largo y duro camino de una enfermedad intestinal. La atención a este tipo de pacientes, es un reto, que abre puertas a nuevos campos de actuación para la enfermería y permite un mayor desarrollo de nuestra profesión.

7. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

El gran objetivo al que se aspira es no necesitar que se administren fármacos inmunosupresores (inmunotolerancia). Rafael Matesanz, fundador de la ONT, destaca dos grandes retos a nivel de investigación: el desarrollo de órganos bioartificiales [generar tejido y órganos en el laboratorio que puedan ser utilizados para trasplantes] y el fin de rechazo de órganos trasplantados (inmunotolerancia). (41)

El objetivo de la Red “Transplant Child” (42) es desarrollar proyectos dirigidos a la identificación, validación, estandarización y aplicación clínica de biomarcadores para la inmunoterapia del trasplante y aunque ya se han desarrollado proyectos en adultos, requieren validación en población infantil.

Las principales líneas de investigación del IdiPaz del HULP van dirigidas al estudio de modelos experimentales (ratas, cerdos), en el trasplante de órganos sólidos [incluida la terapia celular], la investigación clínica de trasplante pediátrico en órganos sólidos, estrategias de optimización de injertos y la calidad de vida, entre otros estudios/ensayos clínicos aprobados por el Comité Ético del hospital. (42)

8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La mayor limitación del trabajo presentado está en la dificultad en el manejo de la información relevante de un tema tan complejo como es el cuidado del paciente pediátrico con TI. Esta dificultad se presenta en varios aspectos: 1) En el conocimiento básico de la inmunología del trasplante para una mejor comprensión y manejo farmacológico; 2) En las características de los fármacos inmunosupresores en pediatría y 3) En la dificultad de trabajar en una unidad multidisciplinar, que requiere la actuación conjunta y coordinada de diferentes profesionales en las distintas fases del trasplante intestinal pediátrico.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. López Santamaría M. Fracaso intestinal. Opciones de tratamiento. Unidades de Rehabilitación intestinal. [Internet]. Madrid; 2018. Disponible en: <http://somosnupa.org/articulo-del-dr-manuel-lopez-santamaria-fracaso-intestinal-opciones-tratamiento-unidades-rehabilitacion-intestinal/>
2. López Santamaría M, Hernández Oliveros F. Indicaciones, técnicas y resultados del trasplante de intestino delgado. Nutr. Hops. 2007; 22 (Supl. 2): 113-23.
3. Pérez de la Cruz AJ, Moreno-Torres Herrera R., Pérez Roca C. Tratamiento nutricional del fallo intestinal y potenciales mecanismos de estimulación. Nutr. Hosp. [Internet]. 2007 mayo; 22(Supl 2): 86-102. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000500011&lng=es.
4. Pironi L, Arends J, Baxter J et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. Clinical Nutrition. 2015; 34:171-180.
5. Zugasti Murillo A, Petrina Jáuregui E. Qué es el fallo intestinal [Internet]. Fallointestinal.com. 2017. Disponible en: <http://www.fallointestinal.com/docs/que-es-el-fallo-intestinal/que-es-el-fallo-intestinal-ES-fallointestinal.com.pdf>
6. Garfía Castillo C. Intestinal trasplantation. Rev. esp. enferm. dig. [Internet]. 2006 Oct.; 98(10): 713-722. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082006001000001&lng=es.
7. Trasplantes [Internet]. Ont.es. 2018. Disponible en: <http://www.ont.es/informacion/Paginas/Trasplante.aspx>
8. Ávila Funes J. ¿Qué es un trasplante? [Internet]. Innsz.mx. 2013. Disponible en: <http://www.innsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/trasplante.html>

-
9. López Santamaría M, Hernández F. Trasplante intestinal. *An. Pediatr. Contin.* 2006; 4(5); 273-81.
 10. Ont.es. (2015). *Memoria intestino*. [online] Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20intestino%202015.pdf>.
 11. Hashimoto, K., Costa, G., Khanna, A., Fujiki, M., Quintini, C. and Abu-Elmagd, K. (2015). Recent Advances in Intestinal and Multivisceral Transplantation. *Advances in Surgery*, 49(1), pp.31-63.
 12. El Hospital La Paz realiza ocho de cada diez trasplantes intestinales en España [Internet]. 2010. Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142584495564&language=es&pageid=1142683383647&pagename=HospitalLaPaz%2FCM_Actualidad_FA%2FHPAZ_a_ctualidad
 13. Andrés Moreno A.M.; Ramos E.; Hernández J.L.; Encinas N.; Leal M.L.; Gámez L.; Martínez J.; Sarriá M.; Molina E.; Martínez-Ojinaga J.; Murcia E.; Frauca M.; Delgado G.; Prieto M.; López Santamaría J.A.; Tovar J.A. Trasplante intestinal: ¿en qué fase estamos? *Cir. Pediatr.* 2010; 23: 177-183.
 14. Reyes J.D. Intestinal transplantation: an unexpected Journey. *Journal of Pediatric Surgery* 49 (2014) 13-18.
 15. Programa de Trasplantes de Órganos Sólidos. Hospital Universitario la Paz [Internet]. Comunidad de Madrid; 2014. Disponible en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=urldata&blobheader=application/pdf&blobheadername1=Content-disposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalue1=filename=Folleto+Trasplantes.pdf&blobheadervalue2=language=es&site=HospitalLaPaz&blobkey=id&blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1352874691038&ssbinary=true>
 16. Olazabal Olarreaga I, Arias Navalón J. *Inmunología básica para medicina*. Barcelona: Elsevier; 2017.

-
17. Castells Molina S, Pérez M. Farmacología en enfermería. Barcelona: Elsevier España; 2012.
 18. De Oliveira Furtado AM, De Souza SR de O. e S., Lopes de Oliveira B., Novaes García C. El enfermero asistencial y educador en una unidad de trasplante renal: un desafío. *Enferm. glob.* [Internet]. 2012; 11(27): 346-350. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-
 19. Nava Salgado S, García Rivero C, Bertha Pardo Vásquez R, Ibarra Blancas I, Hernández Mosco A. Asociación de Enfermeras en Trasplantes A.C. (SEET). 1st ed. México: ENEO; 2007.
 20. Fernández González de Villambrosia I. Manejo enfermero del paciente pediátrico durante el trasplante de médula ósea. Aspectos emocionales y sociales más importantes. *Cantabria*; 2014; 2(12): 28-35.
 21. Aguado Navarro B, Calleja Hermida T, Fernández Piña C. Preparación y manejo de los fármacos inmunosupresores en el trasplante renal [Internet]. Madrid; 2011. Disponible en: http://www.revistaseden.org/files/3519_Articulo%20117.pdf
 22. Soltys, K., Bond, G. and Sindhi, R. et al. Pediatric intestinal transplantation. *Semin in Pediatr Surg.* 2017; 26(4): 241-249. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964480>
 23. Sádaba B. Monitorización y efectos secundarios de los inmunosupresores en el trasplante. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2006 Ago; 29(Suppl 2): 207-218. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272006000400017&lng=es.
 24. Braun F, Broering D, Faendrich F. Small intestine transplantation today. *Langenbeck's Archives of Surgery.* 2007; 392(3):227-238.
 25. Reyes J. Intestinal transplantation. *Semin in Pediatr Surg.* 2006; 15(3): 228-234.

-
26. Bond G, Mazariegos G, Sindhi R, Abu-Elmagd K, Reyes J. Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. *Journal of Pediatric Surgery*. 2005; 40(1): 274-280.
 27. Frade Mera MJ, Jadue Izquierdo S, Fontan Vinagre G, Montejo González JC. Evolución y cuidados del trasplante intestinal en el postoperatorio inmediato. *Enferm. Intensiva* 2007; 18(2): 81-9.
 28. Hsu D.T. Biological and psychological differences in the child and adolescent transplant recipient. *Pediatr. Transplantation* 2005; 9: 416-421.
 29. Reyes J, Mazariegos GV, Abu-Elmagd K. et al. Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (Thymoglobulin®). *American Journal of Transplantation* 2005; 5: 1430-1436.
 30. Reyes-Pérez Herlinda, Medeiros-Domingo Mara. Uso de tacrolimus en pediatría. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2006 Ago; 63(4): 276-285. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462006000400010&lng=es.
 31. Quiros-Tejeira R. Soporte nutricional en niños post trasplante intestinal y hepático. *Revista Gastrohnp*. 2013; 15(1):57-59.
 32. Gupta P, Kaufman S, Fishbein TM. Sirolimus for solid organ transplantation in children. *Pediatric Transplantation* 2005; 9: 269-276.
 33. Andres AM.; Lopez Santamaria M.; Ramos E.; Hernandez F.; Prieto G.; Encinas J.; Leal N.; Molina M.; Sarria J.; Tovar JA. The use of sirolimus as a rescue therapy in pediatric intestinal transplant recipients. *Pediatric Transplantation* 2010; 14: 931-935.
 34. Mutalib M.; Borrelli O.; Blackstock S.; Kiparissi F.; Elawad M.; Shah N.; Lindley K. The use of sirolimus (rapamycin) in the management of

refractory inflammatory bowel disease in children. Journal of Crohn's and Colitis (2014) 8, 1730-1734.

35. Petit L.M.; Rabant M.; Canioni D. Et al. Impact of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. Pediatric Transplantation 2017; 21: e12847.
36. Yoshitoshi E.Y.; Yoshizawa A.; Ogawa E. et al. The challenge of acute rejection in intestinal transplantation. Pediatric Surg. Int. (2012) 28:855-859.
37. Hernandez F.; Andres A.M.; Encinas J.L.; Domínguez E.; Gamez M.; Murcia F.J. Leal N.; Martínez L.; Molina M.; Ramos E.; Sarria J.; Martinez-Ojinaga E.; Prieto G.; Frauca E.; LopezSantamaria M. Presevation of the native spleen in multivisceral transplantation. Pediatr. Transplantation 2013; 17: 556-560.
38. Demir Z.; Frange P.; Lacaille F. Vaccinations, response and controls before and after intestinal transplantation in children. Pediatr. Transplantation 2016; 20: 449-455.
39. NNNConsult [Internet]. Nnnconsult.com. Disponible en: <https://www.nnnconsult.com/>
40. Ramos E.; Hernández F.; Andrés A.; Martínez-Ojinaga E.; Molina M.; Sarriá J.; López Santamaría M.; Prieto G. Post-transplant lymphoproliferative disorders and other malignancies after pediatric intestinal transplantation: incidence, clinical features and outcome. Pediatric Transplantation 2013; 17: 472-478.
41. IdiPAZ - Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz [Internet]. Idipaz.es. 2011. Disponible en: <http://www.idipaz.es/DefaultES.aspx>
42. Somosnupa Ayuda a niños, adultos y familias con trasplante multivisceral y afectados de fallo intestinal y nutrición parenteral [Internet]. somosnupa. 2018. Disponible en: <http://somosnupa.org/>

10. ANEXOS

ANEXO 1. FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

FÁRMACO	CICLOSPORINA	TACROLIMUS	SIROLIMUS/ RAPAMICINA
MECANISMO ACCIÓN	DE Inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina	Inmunosupresor del grupo de los inhibidores de la calcineurina	Inmunosupresor que inhibe la activación de mTOR
USO CLÍNICO	Trasplante de órgano sólido ¹	Trasplante de órgano sólido ¹ Prevención de la enfermedad injerto contra huésped	Profilaxis del rechazo en trasplante intestinal; rescate de rechazo agudo o crónico de órgano sólido Tratamiento de enfermedad de injerto contra huésped ¹¹
DOSIS Y PAUTAS	<u>Dosis inicial</u> en general 10-15mg/Kg/día en 2 dosis durante las 12h anteriores al trasplante [5-6 mg/Kg/día i.v. si imposibilidad de vía oral] Mantenimiento 1-2 semanas y ajuste de la dosis en función de las concentraciones	<u>Dosis inicial</u> 0,15-0,30mg/Kg/día en 2 dosis, vía oral o en infusión intravenosa continua durante 24h de 0,03-0,05 mg/kg/día <u>Periodo postrasplante</u> : la dosis suele reducirse y en algunos casos se retira tratamiento inmunosupresor concomitante y	<u>Dosis de carga</u> : 3mg/m ² el día 1 <u>Dosis de mantenimiento inicial</u> : 1-3 mg/m ² /día dividido una vez al día; se debe ajustar la dosis para alcanzar concentraciones en sangre óptimas. En pacientes < 7 años, la dosis suele administrarse dividida en 2 tomas diarias

	plasmáticas deseadas	se mantiene monoterapia basada en tacrólimus, ajustando la dosis posteriormente ⁷	
	<u>Dosis de mantenimiento:</u> 2-6mg/Kg/día repartidos en 2 dosis ²		
PREPARACIÓN ADMINISTRACIÓN	Y La dosis total diaria se administrará repartida en 2 dosis, cada 12h La solución oral es adecuada para el uso pediátrico ³	Oral: preferiblemente tragar las cápsulas con agua, separadas de los alimentos con el estómago vacío [1h antes o al menos 2-3 h después] Intravenosa ⁸	Oral. Puede tomarse con o sin alimentos pero para minimizar la variabilidad, siempre en las mismas condiciones ¹²
CONTRAINDICACIONES	Pacientes con enfermedades autoinmunes con alteración en la función renal, procesos malignos o hipertensión no controlada Alergias al compuesto o excipientes	Hipersensibilidad conocida a tacrólimus, a otros macrólidos o a sus excipientes [riesgo de anafilaxia con la administración iv]	Hipersensibilidad al principio activo o excipientes
PRECAUCIONES	Monitorizar la función renal, hepática, electrolitos, presión arterial, perfil lipídico, signos y síntomas de neurotoxicidad, infecciones y procesos	Monitorizar las concentraciones de tacrólimus si episodios de diarrea. En el periodo de post-trasplante	No recomendado en pacientes con alto riesgo inmunológico ¹³ No recomendada la coadministración continuada con ciclosporina y sirolimus

	neoplásicos, vacunas ⁴	inicial realizar controles de presión sanguínea, ECG, electrolitos, glucosa función renal, hepática, parámetros hematológicos, estado neurológico Ajustar régimen inmunosupresor ⁹	como terapia de mantenimiento Monitorizar la función renal si coadministración concomitante sirolimus y ciclosporina Monitorizar niveles séricos de colesterol y triglicéridos
EFFECTOS SECUNDARIOS	Nefrotoxicidad frecuente ⁵	Nefrotoxicidad frecuente [vigilar función renal]	Datos en adultos
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS	Con gran nº de fármacos ⁶	Con gran nº de fármacos ¹⁰	Ciclosporina [sustrato de CYP3A4]: se recomienda administrar sirolimus 4 h después de la ciclosporina No se recomienda coadministración con inhibidores potentes del CYP3A4 [Ketoconazol, claritromicina, entre otros] Inductores de CYP3A4 [rifampicina, ribabutina, hierba de San Juan]: evitar coadministración

Fuente: Elaboración propia. Pediamecum (<http://pediamecum.es/>)

¹En prevención de rechazo tras trasplante de órganos alogénicos y en tratamiento del rechazo de trasplantes en pacientes que previamente han recibido otros agentes inmunosupresores.

²La dosis pediátrica requerida en la profilaxis de rechazo de trasplante de órganos puede exceder eventualmente la dosis habitual de adultos. Para establecer la dosificación más adecuada, es preciso monitorizar rutinariamente los niveles de ciclosporina en sangre.

³Para enmascarar el sabor puede mezclarse en un vaso de vidrio con zumo de naranja o manzana, a T^a ambiente. La jeringa no deberá entrar en contacto con el diluyente. En caso de adolescentes y niños mayores que pueden tragar cápsulas, se tragarán enteras, sin masticar ni triturar. Las cápsulas y la suspensión oral NeoralR son bioequivalentes; pueden intercambiarse sin tener que ajustar la dosis.

Para administración parenteral, diluir la dosis en SSF 0,9% o SG% a concentración $\leq 2,5$ mg/mL y administrar en perfusión intravenosa intermitente de 2-6h; en perfusión continua también puede administrarse pero la estabilidad en suero es corta.

⁴Durante el tratamiento, el efecto de la vacunación puede verse reducido; deberá evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

⁵30% habitualmente leve, reversible y dosis-dependiente. Puede acompañarse de HTA, hiperuricemia, hiperpotasemia, hipomagnesemia. Se debe monitorizar la función renal, tensión arterial y niveles plasmáticos del fármaco.

⁶La ciclosporina es un sustrato y un potente inhibidor del citocromo P450 e inhibidor de la glicoproteína-P. Monitorizar niveles y ajustar la dosis. Por ejemplo, aumentan las concentraciones plasmáticas de ciclosporinas: antibióticos macrólidos [claritromicina, eritromicina], antifúngicos azólicos, AINEs, corticoides a altas dosis, omeprazol, etc. Disminuyen las concentraciones de ciclosporinas: rifampicina, fenobarbital, ciclofosfamida, etc.

No se recomienda su ingesta concomitante con zumo de pomelo ya que aumenta la biodisponibilidad de la ciclosporina.

⁷En tratamiento de la enfermedad injerto frente a huésped, la dosis inicial es de 0,03mg/kg/día vía infusión intravenosa continua que se inicia 24 h antes de la infusión de progenitores hematopoyéticos. Continuar hasta que se pueda tolerar la vía oral, multiplicando la dosis total intravenosa por 4 y administrarla en 2 tomas vía oral separas 12h.

⁸Diluir en suero fisiológico o glucosado al 5% hasta concentración entre 4 y 10 mcg/mL y administrar en perfusión continua de 24h. No inicial antes de 6h postrasplante. Para pasar de vía intravenosa a vía oral, multiplicar la dosis diaria intravenosa por 4 y administrarla en 2 tomas vía oral separas 12h.

⁹Medicamento de aclaramiento lento: pueden pasar varios días antes de que los ajustes de dosis se reflejen en los niveles de sangre. Aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y posible desarrollo de trastornos linfoproliferativos asociados a infección por virus de Epstein Barr, sobre todo en niños muy pequeños [< 2 años] seronegativos para VEB antes de iniciar tratamiento y durante tratamiento vigilancia cuidadosa con PCR-VEB.

¹⁰Con antiácidos: no administrar dentro de las 2h antes o después. La ciclosporina puede inhibir potencialmente el metabolismo de tacrolimus mediado por CYP3A4; la semivida de ciclosporina se alarga cuando se administra simultáneamente con tacrolimus y pueden producirse efectos nefrotóxicos aditivos/sinérgicos.

Las vacunas pueden ser menos eficaces durante el tratamiento con tacrolimus. Debe evitarse el uso de vacunas vivas atenuadas.

¹¹Aunque no se ha establecido la seguridad y eficacia del sirolimus en niños y adolescentes menores de 18 años, existe bibliografía que avala el uso en poblaciones pediátricas.

¹²Solución oral: usar jeringa dosificadora para extraer la cantidad prescrita del frasco y vaciar a un vaso de vidrio o plástico, con al menos 60 mL de agua o zumo de naranja. Agitar vigorosamente y beber de una vez. Rellenar el vaso con un volumen adicional de 120 mL de agua o zumo de naranja, agitar vigorosamente y beber de una vez.

¹³Los inmunosupresores pueden variar la respuesta a la vacunación pudiendo ser menos efectiva. Posibilidad de aumento de susceptibilidad a infecciones. Debe administrarse profilaxis antimicrobiana para la neumonía producida por *Pneumocystiscarinii* durante los 12 meses siguientes al trasplante y el citomegalovirus durante los 3 meses siguientes al trasplante.

ANEXO 2. Resumen de los artículos incluidos en los resultados y discusión de la revisión narrativa.

Título/ Lugar y año	Autores	Tipo de estudio	Objetivo y Resumen
Indicaciones, técnicas y resultados del trasplante de intestino delgado. Madrid. 2007	López Santamaría M.; Hernández Oliveros F.	Revisión sistemática.	El TI se considera como el tratamiento de elección en enfermos con fallo intestinal irreversible en los que es previsible una mala evolución con NP. Se practica bajo tres modalidades técnicas (aislado, combinado con hígado o multivisceral). Uno de los aspectos más importantes de los programas de TI es haber permitido la evolución hacia URI, que integran un equipo multidisciplinar.
Trasplante intestinal. Madrid. 2006.	López Santamaría M.; Hernández F.	Revisión sistemática.	La evolución del TI no ha sido paralela a la de otros trasplantes de órganos. El tacrolimus, aparecido en 1989, mejoro el control del rechazo. En los últimos 15 años, una mejora en técnicas quirúrgicas, progresos en el conocimiento y el tratamiento de las complicaciones, entre otros factores. Han permitido que el TI sea una opción terapéutica aceptable en el fallo intestinal permanente.
Recent Advances in Intestinal and multivisceral transplantation. Pittsburgh. 2015.	Hashimoto K.; Costa G.; Khanna A.; Fujiki M.; Quinrini C.; Abu-Elmagd K.	Revisión sistemática.	La evolución del TI es resultado de los nuevos avances en técnicas quirúrgicas, estrategias nuevas en inmunosupresión y una mejora en el manejo postoperatorio. Destruir la aloinmunidad y las complicaciones de la inmunosupresión a largo plazo continúa siendo el mayor reto para la supervivencia a largo plazo. El rechazo del injerto, la infección, las complicaciones de la terapia inmunosupresora a largo plazo y el fallo renal son las principales causas de mortalidad.
Trasplante	Andrés	Estudio	El objetivo de este estudio es analizar la evolución del TI desde el inicio del programa.

intestinal: ¿en qué fase estamos? Madrid. 2010	Moreno A.M.; Ramos E.; Hernández F. et al.	retrospectivo.	Se realizan 52 TI en 46 niños de edad media de 32 meses. Todos recibieron tacrolimus y corticoides, requiriendo 5 conversión a sirolimus. Tras un seguimiento, todos los pacientes vivos (59%) son autónomos digestivos y tienen buena calidad de vida. Estos pacientes requieren un seguimiento estrecho, una vez superado el trasplante, para detectar precozmente posibles complicaciones inmunológicas.
Intestinal transplanation: an unexpected journey. Seattle. 2014.	Reyes J.D.	Revisión sistemática.	El éxito del trasplante intestinal ha fomentado el desarrollo de centros intestinales multidisciplinarios que se han centrado en la rehabilitación intestinal y mejorando los efectos devastadores de la NP en el hígado.
Pediatric intestinal transplantation. Pittsburgh. 2017.	Solyts K.A.; Bond G.; Sindhi R. et al.	Revisión sistemática.	Las mejoras en la técnica quirúrgica, la evolución del donante y los protocolos inmunosupresores han dado a niños que sufren fallo intestinal, una oportunidad de supervivencia de largo plazo. Se lleva a cabo una discusión detallada de la evolución de estrategias inmunosupresoras y una revisión general de las complicaciones comunes experimentadas por niños tras un TI, así como los resultados actuales a largo y corto plazo
Monitorización y efectos secundarios de inmunosupresores en el trasplante. Pamplona. 2006.	Sábada B.	Revisión sistemática.	En los últimos años se han introducido nuevos fármacos que han abierto nuevas posibilidades de tratamiento para el trasplante de órganos. Sin embargo, todavía quedan algunas cuestiones pendientes, debido a la toxicidad asociada a su uso y la posibilidad de interacción con otros fármacos.
Small intestine transplantation	Braun F.; Broering D.;	Revisión sistemática.	Los nuevos potentes fármacos inmunosupresores han conducido a mejoras en índices de supervivencia del paciente y del injerto. Sin embargo, sigue siendo un procedimiento de volumen bajo en comparación con otros tipos de trasplante de

today. Alemania. 2007.	Faendrich F.		órganos
Intestinal transplantation. Washington. 2006	Reyes J.	Revisión sistemática.	La introducción en 1989 del tacrolimus resultó en la primera serie clínica exitosa con el trasplante intestinal después de 1990. Los avances concomitantes en la preservación de órganos y las técnicas de adquisición e implantación de órganos múltiples del intestino apoyaron aún más este trasplante.
Evolutionary experience with immunosuppression in pediatric intestinal transplantation. Pittsburgh. 2005.	Bond G.; Mazariegos G.; Sindhi R. et al.	Estudio retrospectivo.	En este artículo, entre julio de 1990 y diciembre de 2003, a 122 se les realiza un TI, con edad media de 5 años aproximadamente. Se describen los cambios en el manejo de la inmunosupresión en los últimos 13 años que han traído el trasplante intestinal de lo que antes se consideraba un procedimiento experimental para el estándar ahora aceptado de la atención para los pacientes con fallo intestinal irreversible.
Evolución y cuidados del trasplante intestinal en el postoperatorio inmediato. Madrid. 2007.	Frade Mera M.J.; Jacue Izquierdo S.; Fontan Vinagre G.; Montejo González J.C.	Estudio descriptivo y prospectivo.	El objetivo de este artículo es describir la evolución y los cuidados del postoperatorio inmediato en pacientes con trasplante intestinal. Los cuidados más específicos del trasplante intestinal son los de la herida quirúrgica, los drenajes y las ostomías. La necesidad de intensa inmunosupresión implica un aislamiento estricto y una ratio enfermera/paciente 1:1.
Biological and psychological differences in the	Daphne T. Hsu.	Revisión sistemática.	El reto es adaptar las estrategias del manejo del trasplante a la edad del receptor, con el objetivo de lograr una transición suave desde la niñez a la adultez. Los resultados clínicos y la investigación proporcionan datos sobre la importancia y la

child and adolescent transplant recipient. Nueva York. 2005.			interdependencia de las diferencias farmacocinéticas y conductuales relacionadas con la edad y su impacto en los resultados relacionados con el trasplante, lo que desempeña un papel importante en el logro de este objetivo.
Intestinal transplantation under tacrolimus monotherapy after perioperative lymphoid depletion with rabbit anti-thymocyte globulin (thymoglobulin). Pittsburgh. 2005.	Reyes J.; Mazariegos G.V.; Abu-Elmagd K. et al.	Estudio retrospectivo.	En este artículo, 36 pacientes de entre 5 meses y 20 años, 61% niños y 39% niñas, reciben TI (12 aislado, 12 combinado con hígado y páncreas. 6 multivisceral, 1 con páncreas y 1 multivisceral modificado). El uso de este protocolo requiere considerable flexibilidad en el manejo de la farmacología inmunosupresora, ajustando la dosis en las diferentes etapas para evitar el rechazo y la toxicidad asociada al uso de estos fármacos.
The use of sirolimus (rapamycin) in the management of refractory inflammatory bowel disease in children. Reino Unido. 2014.	Mutalib M.; Borrelli O.; Blackstock S. et al.	Estudio retrospectivo	El objetivo de este estudio es conocer la eficacia de sirolimus como tratamiento inmunosupresor coadyuvante en niños con enfermedad inflamatoria intestinal refractaria al tratamiento convencional. Los datos proporcionan evidencia que el sirolimus parece ser eficaz como terapia de rescate en un subgrupo de niños con enfermedad inflamatoria intestinal refractaria a las terapias convencionales induciendo la remisión clínica y la curación de la mucosa.
Sirolimus for solid organ transplantation in	Gupta P.; Kaufman S.; Fishbein	Revisión sistemática.	El objetivo general es revisar el estado actual de sirolimus en el trasplante pediátrico. Sirolimus representa un adelanto importante en el campo del trasplante sólido del órgano y se está utilizando como agente del rescate para el rechazo agudo y crónico, así

children. Washington. 2005.	T.M.		como inmunosupresor primario con buen resultado del injerto. Aunque los estudios iniciales con sirolimus eran con adultos, ahora los datos significativos tienen acumulado un papel de sirolimus en el trasplante pediátrico de órganos sólidos.
The use of sirolimus as a rescue therapy in pediatric intestinal transplant recipients. Madrid. 2010.	Andrés A.M.; López Santamaría M.; Ramos E.	Estudio retrospectivo	En este estudio 5 niños de una media de 3 años pasaron fueron convertidos al sirolimus, suponiendo una terapia de rescate segura cuando tacrolimus no es bien tolerada, proporcionando profilaxis frente al rechazo y sin los efectos secundarios asociados al tacrolimus. La función renal y los desórdenes hematológicos parecen mejorar después de la conversión a sirolimus.
Impacts of donor-specific anti-HLA antibodies and antibody-mediated rejection on outcomes after intestinal transplantation in children. Francia. 2017.	Petit L.M.; Rabant M.; Canioni.; Suberbielle-Boissel C.; Goulet O.; Chardot C.; Lacaille F.	Estudio retrospectivo	22 niños reciben TI entre 2008 y 2011 (11 aislado, 10 combinado con hígado, 1 multivisceral modificado). Los niños parecen tener un mayor riesgo de desarrollar rechazo mediado por anticuerpos tras un trasplante de órgano sólido. El rechazo celular agudo y mediado por anticuerpo anti HLA de donante, es difícil de diferenciar, siendo necesario en ambos casos un aumento de la inmunosupresión.
The challenge of acute rejection in intestinal transplantation. Japón. 2012.	Yoshitoshi E.Y.; Yoshizawa A.; Ogawa E.	Estudio de cohorte histórico.	El diagnóstico temprano y el tratamiento del rechazo celular agudo después del trasplante intestinal son desafiantes. Se divulga el resultado de tres pacientes: dos presentaron el rechazo celular agudo mejorado con los esteroides. Otro tuvo rechazo severo esteroide-resistente, mejorado después de la globulina del conejo, pero desafortunadamente muere por la encefalitis causada por infecciones oportunistas.

Preservation of the native spleen in multivisceral transplantation. Madrid. 2013.	Hernández F.; Andrés A.M.; Encinas J.L.	Estudio de cohorte histórico.	Este estudio analiza 71 trasplantes en 58 niños, llevados a cabo entre 1997 y 2011, 24 de los cuales eran multiviscerales. Se descarta preservar el bazo cuando presentan adherencias severas o inflamación en el área pancreática durante la intervención quirúrgica. Se requieren estudios con mayor número de casos para determinar los beneficios de preservar el bazo en niños con TI.
Vaccinations, response, and controls before and after intestinal transplantation in children. Francia. 2016.	Demir Z.; Frange P.; Lacaille F.	Estudio retrospectivo.	24 niños reciben un TI en un hospital de Parías entre 1994 y 2009. En este estudio se hace seguimientos al menos 5 años tras el trasplante y se recogen datos demográficos, historia de vacunación, régimen de inmunosupresión y los episodios de rechazo. Además, se estudian las vacunas recibidas. Los estudios de determinación de vacuna pre trasplante son incompletos y la población de estudio es heterogénea.
Post-transplant lymphoproliferative disorders and other malignancies after pediatric intestinal transplantation: incidence, clinical features and outcome. España. 2013.	Ramos E.; Hernández F.; Andrés A.	Estudio retrospectivo.	51 niños reciben 63 TI entre 1999 y 2011. Se observa que la enfermedad linfoproliferativa post trasplante es una complicación muy común y frecuente. La mayoría de los casos eran tumores relacionados EBV de las células B. No se extrae ninguna conclusión debido al tamaño de nuestra muestra, pero no se encuentra ninguna asociación entre la PTLN y el régimen de la inmunosupresión. Sin embargo, se requieren estudios más amplios.

ANEXO 3. RECOMENDACIONES DEL HULP AL ALTA EN EL NIÑO/A TRASPLANTADO DE INTESTINO

RECOMENDACIONES GENERALES

- Reincorporarse a la actividad escolar en el momento en que física y psíquicamente esté bien.
- Si se desea ir a la playa, río, lago o piscina escoger preferentemente lugares de aguas limpias y poco concurridas. Es preferible no caminar descalzo por zonas de humedad mantenidas, porque existe riesgo de infección fúngica.
- A la hora de escoger restaurantes y discotecas se recomienda que elijan lugares higiénicamente aceptables, evitando lugares excesivamente concurridos y mal ventilados.
- En caso de viajar tener siempre en cuenta las condiciones higiénicas del alojamiento, y contar con la existencia de un sistema sanitario accesible y adecuado. Además, tendrán que llevar medicación suficiente para todo el viaje.
- Utilizar preferentemente su propio vehículo, y si no fuera posible, tener en cuenta dos consideraciones: utilizar un transporte público cómodo y rápido y evitar horas punta por excesivo número de usuarios.
- Ir incorporando actividades deportivas progresivamente y según indicación médica.
- En adolescentes evitar el consumo de alcohol, tabaco y otras sustancias nocivas para la salud.
- Identificar signos y síntomas indicadores de infección y/o rechazo como fiebre, vómitos, diarrea, dolor, sangrado,... y en caso de aparición acudir al médico.



RECOMENDACIONES ESPECIALES

- En caso de portar catéter Hickman asegurar permeabilidad comprobando y heparinizando cada 48 horas.
- Realizar cura del orificio de inserción semanalmente, pudiendo ser más frecuente en caso de colonización o apósito en mal estado. Aprovechar este momento para valorar signos de infección, desplazamientos, integridad de piel y catéter,...
- En caso de portar estoma mantener íntegra la piel periestomal cambiando el disco siempre que esté en mal estado. Ajustar el orificio del disco al tamaño del estoma.
- Valorar el aspecto del estoma aprovechando el momento de la higiene. Lavar éste con agua y jabón cada vez que se cambie la bolsa. En caso de alteraciones de la mucosa consultar con el médico.



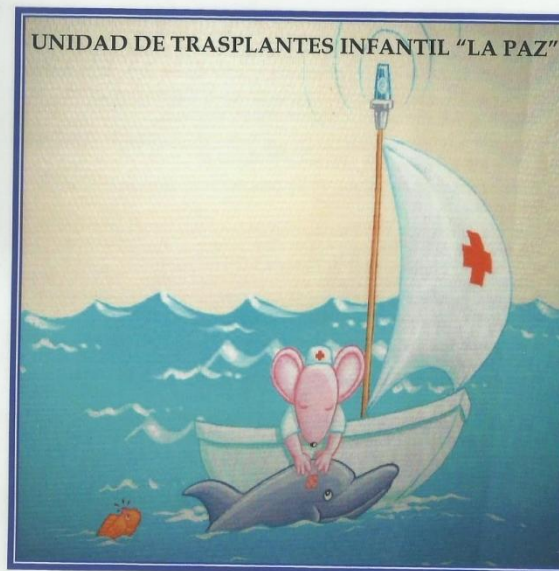
**EN CASO DE DUDA Y/O CONSULTA
PUEDEN LLAMAR A LOS SIGUIENTES TELÉFONOS:
CONSULTA DE DIGESTIVO: 917277216
UNIDAD DE TRASPLANTES: 917277294**



Hospital Universitario
La Paz


Comunidad de Madrid

UNIDAD DE TRASPLANTES INFANTIL "LA PAZ"



RECOMENDACIONES AL ALTA EN EL NIÑO/A TRASPLANTADO DE INTESTINO

Ilustraciones Copyright © 2007
Paint a Smile

Con la colaboración de  Cardinal Health

ALIMENTACIÓN



- Mantener una higiene escrupulosa en toda manipulación de los alimentos. Lavarse las manos antes y después de ello.
- Los utensilios y superficies de trabajo han de estar bien limpios, con especial atención a tablas de madera, batidoras y picadoras, etc.
- Lavar bien los utensilios que hayan estado en contacto con el alimento crudo antes de utilizarlos con los alimentos ya cocinados.
- Preparar los alimentos con métodos que los sometan a temperaturas elevadas: cocción, fritura y horno.
- Comprar siempre productos de garantía, en establecimientos de confianza y comprobar fecha de caducidad.
- Rechazar cualquier alimento de procedencia dudosa o aspecto anormal.
- Con los alimentos envasados comprobar el buen estado del envase, rechazar los que estén deteriorados, manchados o abiertos. Respetar las instrucciones del fabricante en cuanto a conservación, manipulación y fecha de caducidad. Esto es válido también para los enlatados que, además, han de cambiarse de recipiente para evitar su oxidación y su contaminación.
- En congelados respetar siempre la cadena del frío. Nunca volver a congelar una vez descongelado el alimento. Rechazar aquellos que presenten escarcha (suele ser indicio de la rotura de la cadena del frío).
- En caso de portar dispositivos de alimentación (sonda nasogástrica/gastrostomía) mantenerlos limpios y permeables lavándolos después de cada uso. Si apareciera algún problema consultar al servicio de nutrición.
- La sonda nasogástrica de larga duración debe cambiarse cada tres meses.

MEDICACIÓN



- Procurar tener siempre medicación suficiente, sobre todo en fines de semana y vacaciones (tener en cuenta que hay medicación que no se puede adquirir de forma inmediata).
- No se debe modificar ni abandonar la medicación sin previa indicación médica. No debe automedicarse.
- En caso de olvidar tomar el inmunosupresor dependerá del tiempo transcurrido: si han pasado menos de seis horas, dar la dosis y retrasar la siguiente e ir ajustando el horario de las próximas tomas. Si han pasado más de seis horas no dar dosis y adelantar la siguiente ajustando horario.
- Si toma Prograf (Tacrolimus) recordar que debe hacer ayuno una hora antes y después de tomarlo (no sólidos ni líquidos).

AISLAMIENTO



- Uso de mascarilla en espacios cerrados y con aglomeraciones de gente permaneciendo el tiempo imprescindible, hasta indicación médica en revisiones posteriores. Utilizarla siempre en el recinto hospitalario.
- Evitar contacto con personas portadoras de infección.
- No tener contacto directo con animales domésticos.
- No olvidar la importancia de extremar la higiene, entre las que destaca el lavado de manos.